

Acta Genetica et Statistica Medica

Condidit: Gunnar Dahlberg †

REDACTORES:

L. van Bogaert
Anvers

F. J. Kallmann
New York

A. Polman †
Groningen

J. A. Böök
Uppsala

R. Ceppellini
Milano

H. Nachtsheim
Berlin

J. A. Fraser Roberts
London

T. Kemp
København

A. Franceschetti
Genève

J. V. Neel
Ann Arbor, Mich.

R. Turpin
Paris

J. Mohr
Oslo

EDITORES ET COLLABORATORES:

A. C. Allison, Oxford
A. G. Bearn, New York
J. W. Bruins, Deventer
L. L. Cavalli-Sforza, Parma
E. Essen-Möller, Lund
N. Ford Walker, Toronto
J. François, Gand
F. C. Fraser, Montreal
N. Freire-Maia, Curitiba
J. Frézal, Paris
T. Furuhashi, Tokyo
R. Grubb, Lund
A. Hässig, Bern
K. Henningsen, København

K. Hilden, Helsinki
J. Huizinga, Utrecht
D. Klein, Genève
P. C. Koller, London
M. Lamy, Paris
C. A. Larson, Lund
T. Larsson, Stockholm
H. Lehmann, London
J. Lejeune, Paris
P. Levine, Raritan, N. J.
F. Mainx, Wien
A. E. Mourant, London
G. B. Oakland, Ottawa
Ø. Ødegård, Oslo

F. Osborn, New York
P. O. Pedersen, København
U. Pfändler, La Chaux-de-Fonds
S. Refsum, Oslo
L. D. Sanghvi, Bombay
B. Sekla, Praha
M. Siniscalco, Napoli
T. Sjögren, Stockholm
E. T. O. Slater, London
M. A. Soliman, Cairo
A. C. Stevenson, Belfast
E. Strömberg, Aarhus
J. Sutter, Paris
F. Vogel, Berlin

SECRETARIUS:

M. Hauge, København



Vol. 10, No. 4
(Register Vol. 10)

1960

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

INDEX

LEHMANN, H.; SILK, E.; HARRIS, H. and WHITTAKER, M., London	A New Pseudocholinesterase Phenotype?	241
VOGEL, F. und STROBEL, D., Berlin	Über die Populationsgenetik der ABO-Blutgruppen. 1. Mitteilung. Mathematische Blutgruppen-Selektionsmodelle	247
VOGEL, F.; PETTENKOFER, H. J. und HELMBOLD, W., Berlin	Über die Populationsgenetik der ABO-Blutgruppen. 2. Mitteilung. Genhäufigkeit und epidemische Erkrankungen	267
DERAEMAEKER, R., Antwerp	Recessive Congenital Deafness in a North Belgian Province	295
KLUNKER, W., Zürich	Über Auftreten und Häufigkeit verschiedener Stammbaumformen bei unregelmäßig dominantem Erbgang	305
INTERNATIONAL STUDY GROUP	A Proposed Standard System of Nomenclature of Human Mitotic Chromosomes	322
Varia	329
Register rerum ad Vol. 10	331
Register autorum ad Vol. 10	332
Index Vol. 10	nach - after - après	326

Diesem Heft liegt ein Prospekt der «Excerpta Medica Foundation» bei

“Acta Genetica et Statistica Medica” is issued quarterly. Each issue has approximately 96 pages. The annual subscription rate is Swiss francs 56.- (postage included).

No fees are paid for contributions, but authors will receive 50 reprints of their articles free of charge. Additional reprints, if desired, will be supplied at a special rate. The cost of blocks will be borne by the publishers, provided the figures and graphs are submitted in a form suitable for reproduction and do not exceed a reasonable number. Otherwise the author, after due notification, will be charged with the additional cost.

“Acta Genetica et Statistica Medica” is open to all original contributions within the field of human genetics. Papers may be written in either English, German or French; each paper will be provided with a short summary in these three languages. Articles ought to be as concise as possible; only in special cases will they be allowed to exceed 10 printed pages.

Manuscripts should be sent to the Editorial Secretary, The University Institute of Human Genetics, Tagensvej 14, Copenhagen N, Denmark. - Corrected proofs, review copies and enquiries concerning subscriptions and advertisements are to be sent to the publishers, S. Karger, Ltd., Arnold Böcklinstrasse 25, Basel, Switzerland.

«Acta Genetica et Statistica Medica» erscheint vierteljährlich in Heften von ca. 96 Seiten. Der jährliche Abonnementspreis beträgt sFr. 48.- plus Porto. Mitarbeiter erhalten an Stelle eines Honorars 50 kostenlose Sonderdrucke ihrer Arbeit; weitere Sonderdrucke werden gegen Berechnung geliefert. Die Herstellungskosten für Clichés übernimmt der Verlag, vorausgesetzt, daß reproduktionsfähige Vorlagen geliefert werden und die Zahl der Abbildungen das notwendige Maß nicht überschreitet. Andernfalls gehen die Mehrkosten zu Lasten des Autors, der rechtzeitig davon in Kenntnis gesetzt wird.

«Acta Genetica et Statistica Medica» veröffentlicht Originalbeiträge auf dem Gebiet der menschlichen Vererbungslehre. Die Arbeiten können in deutscher, englischer oder französischer Sprache eingereicht werden; ohne Rücksicht auf die Publikationssprache wird jede Arbeit mit einer kurzen englischen Zusammenfassung versehen. Die Autoren werden gebeten, ihre Arbeiten so kurz wie möglich zu halten; nur in Ausnahmefällen soll ihre Länge 10 Druckseiten überschreiten.

Manuskripte sind an den Redaktions-Sekretär, Universitäts-Institut für menschliche Vererbungslehre, Tagensvej 14, Kopenhagen N, Dänemark zu senden. - Korrigierte Fahren, Rezensionsexemplare sowie Anfragen betr. Abonnements und Inserate sind an den Verlag S. KARGER AG., Arnold Böcklinstraße 25, Basel, Schweiz, zu richten.

SOEBEN ERSCIEN:

Dr. med. Dr. phil. NIKOLAUS PETRILOWITSCH

Privatdozent für Psychiatrie und Neurologie an der Universität Mainz

Abnorme Persönlichkeiten

«Am Ende allen Bemühens, die Menschen in Typen einzufangen, steht wieder die einmalige Person, die in keine Regel, kein Schema, keine Ordnung hineinpaßt. Aber die Praxis verlangt jedesmal wieder den Versuch, sich auf einen Typus festzulegen.» Kurt Kolle

184 p., 1960. sFr. 30.-

(Bibliotheca Psychiatrica et Neurologica
Fasc. 111)

ALLGEMEINER TEIL:

Der Persönlichkeitsbegriff – Der Normbegriff
– Die Anlage-Umwelt-Problematik und der
entwicklungspsychologische Aspekt – Neuro-
sen und abnorme Persönlichkeiten – Die
typologische Fragestellung

SPEZIELLER TEIL:

Hyperthymische und expansive Persönlich-
keiten – Depressive Persönlichkeiten – Asthe-
nische Persönlichkeiten – Stimmungs-labile
und explosible Persönlichkeiten – Selbstun-
sichere Persönlichkeiten – Geltungssüchtige
Persönlichkeiten – Willenlose Persönlich-
keiten – Fanatische und paranoische Per-
sönlichkeiten – Anankastische Persönlich-
keiten – Gemütlose Persönlichkeiten – Ab-
norme Persönlichkeitsentwicklungen – a)
Asthenische Entwicklungen – b) Hypochon-
drische Entwicklungen – c) Paranoische
Entwicklungen – Therapeutische Ausblicke
– Namensverzeichnis



S. KARGER BASEL — FREIBURG i. Br. — NEW YORK

Haemophilie B

Genetische, klinische und gerinnungsphysiologische Aspekte
(Untersuchungen an einem weitverbreiteten Bluterstamm)

Hemophilia B

Genetics, Hematology and Clinical Aspects
(Investigation on a Wide-Spread Kindred of Hemophiliacs)

von

J. K. MOOR-JANKOWSKI,
H. J. HUSER, S. ROSIN, G. TRUOG,
MARIA SCHNEEBERGER, M. GEIGER

VIII + 234 S., 14 Abb., 32 Tab., 7 Tafeln sFr. 34.-

Separatum Vol. 7, No. 4 et Vol. 8, No. 1 «Acta Genetica et Statistica Medica»

In der vorliegenden Arbeit sollen die genetischen, die klinischen und die gerinnungsphysiologischen Aspekte der Haemophilie B am Beispiel eines weitverbreiteten Bluterstammes erörtert werden. Der dabei untersuchte Stamm der Bluter von Tenna, Graubünden, Schweiz, läßt sich über mehr als drei Jahrhunderte und 13 Generationen auf ein Stammelternpaar zurückverfolgen, dessen Nachfahren mit 3072 Personen weitgehend vollständig erfaßt werden konnten. Die genaue Aufarbeitung dieses Materials anhand der Originalquellen und unter Quellenangabe, die tabellarische Zusammenstellung der genetischen, genealogischen, klinischen und gerinnungsphysiologischen Daten sowie die graphische vollständige Wiedergabe der Nachfahrentafel bildet mit Ausblicken auf die sich ergebende weitere Fragestellung den Hauptteil dieses Buches. – In einem zweiten Abschnitt erfolgt sodann auf Grund des gegebenen Materials eine Berechnung der Fertilität und der Sterblichkeit im untersuchten Bluterstamm. – Ein dritter Abschnitt widmet sich schließlich vorwiegend der Besprechung der klinischen Merkmale der vorliegenden Haemophilie B und bringt sie in Zusammenhang mit den Ergebnissen der gerinnungsphysiologischen Untersuchungen, welche in extenso zusammengestellt werden. Nach der Prüfung der Frage allfälliger Genkoppelungen wird schließlich in diesem Abschnitt ein Überblick über den heutigen Stand der Genetik der Gerinnungsfaktoren gegeben und so versucht, die am Beispiel der Haemophilie B durchgeführten Untersuchungen in einem weiteren Zusammenhang zu fassen.

BASEL (Switzerland)

S. KARGER

NEW YORK

From St. Bartholomew's Hospital, London, and the London Hospital Medical College,
London, England

A NEW PSEUDOCHOLINESTERASE PHENOTYPE?

By H. LEHMANN, E. SILK, H. HARRIS and M. WHITTAKER

The inherited variations in pseudocholinesterase activity in man (*Lehmann and Ryan*, 1956) have been shown to be due to qualitative differences in the enzymes formed (*Kalow*, 1959). These have been most extensively studied by determination of the dibucaine number (DN) of the enzyme and it has been found in this way that most people can be classified into three distinct phenotypes (*Kalow and Staron*, 1957). These are the "usual" phenotype with DN's clustering around 80, the "intermediate" phenotype with DN's clustering around 62, and the "atypical" phenotype with DN's around 20. 96–97% of the general population are of the "usual" phenotype, about 3–4% of the "intermediate" phenotype, and about 1 in 4000 of the "atypical" phenotype. Individuals abnormally sensitive to the muscle relaxant suxamethonium are generally of the "atypical" phenotype. Family studies have shown that these three phenotypes are genetically determined and can generally be attributed to a pair of genes, the "usual" phenotype being homozygous for one of them, the "atypical" phenotype homozygous for the other, and the "intermediate" phenotype being heterozygous (*Kalow and Staron*, 1957; *Harris, Whittaker, Lehmann and Silk*, 1960). The three phenotypes can also be differentiated to some extent by quantitative estimation of the pseudocholinesterase activity, but this differentiation is less precise than characterisation by dibucaine number because the values for the intermediate phenotype overlap the values found for the two groups of homozygotes (*Kaufman, Lehmann and Silk*, 1960).

In the present paper we report the findings in a family in which, while the levels of pseudocholinesterase activity of several individuals fell into the range characteristic of the atypical phenotype, the dibucaine numbers did not fit clearly into any of the three phenotypes, and the segregation pattern was anomalous.

Material and Methods

The family was investigated because the propositus had developed a prolonged apnoea following the administration of suxamethonium during minor surgery. Sera from five sibs and both parents were obtained. Pseudocholinesterase activity using acetylcholine as substrate was determined manometrically (McArdle, 1940). Dibucaine numbers were determined spectrophotometrically by the method of Kalow and Genest (1957).

Results

Table 1 shows the dibucaine numbers and pseudocholinesterase levels obtained for each member of the family.

Table 1

	Relationship	Sex	Age	Pseudo- cholinesterase activity (units)	Dibucaine number
I ₁	Father	M	55	48	51
I ₂	Mother	F	50	89	83
II ₁ *	Children	F	19	19	27
II ₂		F	17	12	46
II ₃		M	14	12	38
II ₄		M	13	10	38
II ₅		F	10	100	79
II ₆		M	4	16	40

*) II₁ is the suxamethonium sensitive propositus.

One parent (I₂) and one of the sibs of the propositus gave DN characteristic of the "usual" phenotype. The other parent (I₁) and the remaining sibs all had distinctly abnormal values. Fig. 1 shows the distribution of DN's in the 8 individuals in this family compared with the findings in 170 individuals in a series of 31 families which we have studied previously. In this series the trimodal character of the distribution with a sharp segregation

into the 3 phenotypes is apparent, and the findings are in agreement with other published results (*Kalow and Staron, 1957*). The 6 individuals with abnormal DN's in the anomalous family have, however, values falling in a range between the upper end of the distribution of the "atypical" phenotype and the lower end of the "intermediate" phenotype (Fig. 1). They do

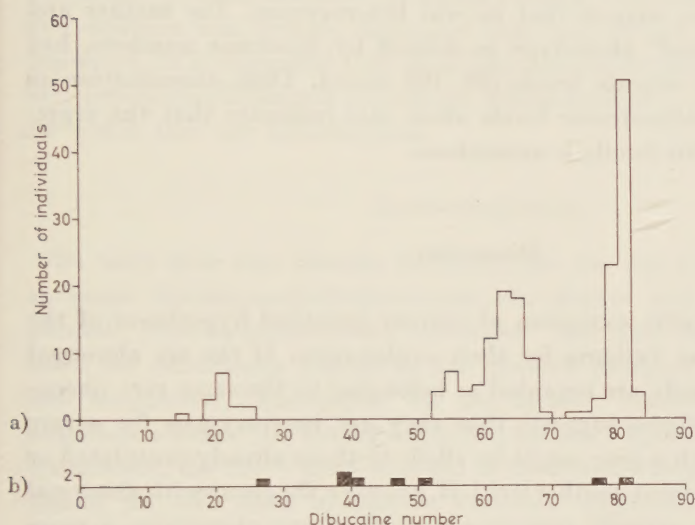


Fig. 1

a) Distribution of dibucaine numbers in 69 individuals from 11 families selected via suxamethonium sensitive propositi (*Harris et al., 1960*), and from 101 individuals from 20 families selected via individuals with the intermediate phenotype (*Harris and Whittaker, unpublished data*).

b) Distribution of dibucaine numbers in 8 individuals in family reported here.

not appear to segregate into more than one group, and taken together they cannot be regarded as belonging to either the "atypical" or "intermediate" phenotypes as characterised by earlier studies. The simplest interpretation is that they represent a new phenotype with inhibition properties between those of the two abnormal phenotypes previously identified.

Assay of pseudocholinesterase by measurement of the rate of acetylcholine hydrolysis, though a valuable indication of suxamethonium sensitivity, has been found to be a much less precise criterion for distinguishing the different pseudocholinesterase phenotypes than the determination of the dibucaine number. However the two types of measurement are correlated (*Harris, Whittaker, Lehmann and Silk, 1960*). The means and standard deviations of the pseudocholinesterase levels for the three phenotypes in a series of eleven families selected via suxamethonium sensitive individuals were found to be: "usual" 83.5 ± 20.2 units, "intermediate" 56.1 ± 14.3 units, and "atypical" 21.47 ± 6.55 units. In these families all individuals with pseudocholinesterase levels below 20 units were of the "atypical" phenotype, and all those with values over 90 units were of the "usual" or

normal phenotype (Kaufman, Lehmann and Silk, 1960). In the present family the six individuals with abnormal dibucaine numbers all had low esterase levels. The values in the five children were considerably depressed (19, 12, 10, 12 and 16 units respectively), and fell within the range hitherto regarded as characteristic of the abnormal homozygotes. The value in the father I_1 was moderately depressed (48 units) and this would, according to previous experience, suggest that he was heterozygous. The mother and child with the "usual" phenotype as defined by dibucaine numbers, had essentially normal esterase levels (89, 100 units). Thus, classification in terms of pseudocholinesterase levels alone also indicates that the segregation pattern in this family is anomalous.

Discussion

These results require extension of current genetical hypotheses of the pseudocholinesterase variants for their explanation. If the six abnormal members of the family are regarded as belonging to the same rare phenotype, then the pedigree suggests that they are heterozygous for a rare abnormal gene. Such a gene might be allelic to those already postulated or alternatively might be at another locus. If, however, the group with abnormal dibucaine numbers actually comprise more than one phenotype, a more complex genetical hypothesis would be required. In this case the mother I_2 would also be expected to be in some way anomalous. Clearly, further families of this sort will need to be examined before the matter can be resolved.

It has been suggested that while the "usual" and the "atypical" phenotypes form qualitatively distinct enzymes, the heterozygotes have a mixture of both types of enzyme in their serum. The variation in DN within the intermediate phenotype is greater than within either the "usual" or "atypical" phenotypes and this has been attributed to variations in the relative proportions of the two enzymes present in different individuals. The findings in the present family might be explained on the assumption that the anomalous individuals formed both enzymes but in very different proportions from those usually found in heterozygotes. Thus while the variation in DN in the "intermediate" phenotype suggests that some 30% to 70% of the enzyme present is of the atypical form (Kalow and Staron, 1957), the DNs of the group of anomalous individuals in this family would be compatible with some 75%–95% of the enzyme being "atypical" and only 25%–5% of the "usual" form.

Summary

A family is reported in which a father and five children had abnormal serum pseudocholinesterase, while the mother and one of the children had pseudocholinesterase of the normal type. In the abnormal individuals the dibucaine numbers fell within a range between the intermediate and atypical phenotypes characterised by earlier studies. The esterase activity in the five children was grossly depressed and that in the father moderately depressed. It is suggested that these abnormal individuals may comprise a new pseudocholinesterase phenotype determined by a rare abnormal gene for which they are heterozygous.

Zusammenfassung

Es wird über eine Familie berichtet, bei der der Vater und 5 Kinder anormale Serumpseudocholinesterase, die Mutter und ein Kind dagegen normale Pseudocholinesterase aufwiesen. Bei den anormalen Personen fielen die dibucain Zahlen in den Bereich zwischen die intermediären und atypischen Phänotypen, die bei früherer Untersuchung näher beschrieben wurden. Die Esteraseaktivität bei den 5 Kindern war beträchtlich vermindert, die des Vaters dagegen in bedeutend geringerem Maße. Man nimmt an, daß diese anormalen Personen möglicherweise einen neuen Pseudocholinesterase-Phänotyp aufweisen, der durch ein seltenes anormales Gen bestimmt wird, für das sie heterozygot sind.

Résumé

Les auteurs décrivent une famille dans laquelle le père et cinq enfants ont une pseudocholinestérase sérique anormale, alors que chez la mère et un autre enfant, la pseudocholinestérase est du type normal. Chez les individus atteints, le nombre de cincocaïne tombe entre ceux caractérisant les phénotypes intermédiaires et atypiques selon des études antérieures. L'activité estérasique avait fortement diminué chez les cinq enfants et modérément chez le père. Les auteurs supposent que les individus atteints représentent un nouveau phénotype concernant la pseudocholinestérase due à un gène pathologique mâle pour lequel il serait hétérozygote.

ACKNOWLEDGEMENT

The spectrophotometer used in this investigation was obtained with a grant from the Central Research Fund of the University of London.

REFERENCES

- Harris, H.; Whittaker, M.; Lehmann, H. and Silk, E.:* The pseudocholinesterase variants. Esterase levels and dibucaine numbers in families selected via suxamethonium sensitive individuals. *Acta genet.* 10: 1-16 (1960).
- Kalow, W.:* Cholinesterase types. Ciba Found. Symp. Biochem. of Human Genetics p. 39-56. (Churchill, London 1959.)
- Kalow, W. and Genest, K.:* A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of Dibucaine Numbers. *Can. J. Biochem. Physiol.* 35: 339-346 (1957).
- Kalow, W. and Staron, N.:* On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase as indicated by Dibucaine Numbers. *Can. J. Biochem. Physiol.* 35: 1305-1320 (1957).
- Kaufman, L.; Lehmann, H. and Silk, E.:* Suxamethonium apnoea in an infant. Expression of familial pseudocholinesterase deficiency in three generations. *Brit. med. J.* i: 166-167 (1960).
- Lehmann, H., and Ryan, E.:* The familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet* ii: 124 (1958).
- McArdle, R.:* The serum choline esterase in jaundice and diseases of the liver. *Quart. J. Med.* ns 9: 107-127 (1940).

Authors' addresses: Dr. H. Lehmann and Mrs. E. Silk, St. Bartholomew's Hospital, London E.C. 1
Dr. H. Harris and Dr. M. Whittaker, The London Hospital Medical College, London E. 1 (England)

Aus dem Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie
Berlin-Dahlem
(Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. H. Nachtsheim)

ÜBER DIE POPULATIONSGENETIK DER ABO-BLUTGRUPPEN

I. Mitteilung. Mathematische Blutgruppen-Selektionsmodelle

Von F. VOGEL und D. STROBEL

1. Das Problem

In den letzten Jahren wurden in rascher Folge erstaunliche Ergebnisse zur Frage der natürlichen Selektion im ABO-System zusammengetragen. In erster Linie muß hier an Selektion durch Mutter-Kind-Unverträglichkeit sowie an die Beziehungen zwischen Blutgruppen und häufigen Krankheiten erinnert werden. Im Gegensatz dazu steht der fast völlige Mangel an populationsgenetisch-theoretischen Untersuchungen über die auf empirischem Wege erkannten und auf Grund der verschiedenen Daten geforderten Selektionsmechanismen. Abgesehen von kleineren Beiträgen zum Beispiel von *Penrose* (1949), *Li* (1953), *Vogel* (1954) und einigen anderen ist als wesentlicher Schritt in der Analyse der hier auftretenden speziellen Selektionsvorgänge nur die Arbeit von *Haldane* (1942) über Selektion gegen die Heterozygoten beim Rh-System zu erwähnen. Das Ziel unserer Arbeit ist es, entsprechende Formeln für diejenigen Selektionsformen aufzustellen, die im ABO-System bekannt oder wahrscheinlich gemacht wurden, und die näheren Eigenschaften der abgeleiteten Gleichungen zu untersuchen.

Wir machen dabei folgende vereinfachende Annahme:

1. Die Bevölkerungen werden als unendlich groß betrachtet, so daß Zufallsschwankungen in den Genhäufigkeiten von Generation zu Generation nicht berücksichtigt werden. Mit andern Worten, wir vernachlässigen die

Tatsache, daß den Veränderungen der Genhäufigkeit von Generation zu Generation ein stochastischer Prozeß¹ zugrundeliegt.

2. Mutationen werden vernachlässigt. Wir wissen zu wenig über Mutationen im ABO-System, um für unsere Modelle vernünftige Annahmen machen zu können (*Fleischhacker*, 1957). Das gilt bis jetzt noch trotz der Befunde von *Atwood und Scheinberg* (1958) über somatische Zellvariation im ABO-System.

3. Die Generationen werden als getrennt betrachtet. Diese Annahme vereinfacht die Rechnung, ohne die Resultate wesentlich zu verändern.

In zwei späteren Arbeiten sollen die Ergebnisse in zwei Richtungen ergänzt werden:

1. Die abgeleiteten Gleichungen stellen Rekurrenzbeziehungen von der n . auf die $(n+1)$. Generation dar. Bei den einfacheren Modellen, mit denen es die Populationsgenetik sonst meist zu tun hat, ist es leicht, allgemeine Lösungen für das Errechnen der Genhäufigkeiten nach beliebig vielen Generationen zu finden. Bei den hier auftretenden, wesentlich komplizierteren Modellen wählten wir einen anderen Weg: Wir rechneten mit Hilfe einer elektronischen Rechenmaschine die rekurrenzierenden Gleichungen für die Parameter p , q und r unter verschiedenen Selektionsannahmen auf Grund der Werte bei der Generation n für die Generation $n+1$ aus, setzten die so gewonnenen Werte p' , q' , r' erneut in die Gleichungen ein und errechneten die Werte für die Generation $n+2$ usw. Derartige populationsgenetische Modelle sind ihrer Struktur nach für die elektronische Rechenmaschine sehr geeignet, und es gelingt auf diesem Wege, Modelle von praktisch unbegrenzter Kompliziertheit zu bearbeiten. Die entsprechenden Untersuchungen sind in Zusammenarbeit mit dem Recheninstitut des *Hahn-Meitner-Institutes für Kernforschung in Berlin-Wannsee* im Gange.

2. In einer weiteren Mitteilung soll eine Arbeitshypothese über die Ursachen der wesentlichen Unterschiede in den ABO-Genhäufigkeiten bei den Bevölkerungen der Welt aufgestellt und diskutiert werden.

An dieser Stelle wenden wir uns zunächst den mathematischen Selektionsmodellen selbst zu.

2. Die wichtigsten Selektionsmodelle

Modell 1: Die Formel, die von *Haldane* (1942) abgeleitet wurde, lautet:²

$$(1,1) \quad p' = \frac{p - \frac{s}{2} p (1-p)^2}{1 - s p (1-p)^2}$$

¹ Lit. bei *Feller* 1952.

² In etwas anderer Bezeichnungsweise als bei *Haldane*.

Dabei ist: p = Häufigkeit des «Gens» $Rh+$ in der Generation n ; p' = Häufigkeit des «Gens» $Rh+$ in der Generation $n+1$; s = Selektionsnachteil der $Rh+$ -Kinder von rh -Müttern durch Mutter-Kind-Inkompatibilität.

Diese Formel besitzt neben den trivialen Nullstellen für $\Delta p = p - p'$ bei $p = 0$ und $p = 1$ eine bemerkenswerte Nullstelle bei $\hat{p} = 1/2$, die ein labiles Gleichgewicht darstellt. Unterhalb von $\hat{p} = 1/2$ ist Δp negativ, oberhalb von $\hat{p} = 1/2$ ist Δp positiv. Mit andern Worten, da p in den meisten Bevölkerungen oberhalb von $1/2$ liegt, müßte es bei alleiniger Wirksamkeit der Selektion gegen die Heterozygoten dauernd zunehmen, bis alle Menschen Rh -positiv wären.

Die oben genannte Formel bezeichnete *Haldane* selbst vor einigen Jahren in einem Brief an den einen von uns (F.V.) als «badly wrong», womit er zweifellos sehr übertreibt. Wie *Haldane* uns auseinandersetzte (vgl. *Vogel*, 1954, Anhang), ist die Formel jedoch aus folgenden Gründen nicht ganz realistisch: Sie setzt voraus, daß Dd -Kinder den gleichen Selektionsnachteil haben unabhängig davon, ob ihre Väter DD oder Dd sind.

Das trifft in Wirklichkeit nicht zu; Kinder von DD -Vätern sind mehr benachteiligt; denn dd -Mütter müssen in der Regel erst durch eine vorhergehende Schwangerschaft mit einem Dd -Kind gegen den Faktor D sensibilisiert werden, bevor sie ein weiteres Dd -Kind schädigen können. Nennen wir s_1 die Selektion gegen Dd -Kinder von DD -Vätern und s_2 die Selektion gegen Dd -Kinder von Dd -Vätern, so ergibt sich die Formel:

$$(1,2) \quad p' = \frac{p - \frac{(1-p)^2}{2} [s_1 p^2 + s_2 p (1-p)]}{1 - (1-p)^2 [s_1 p^2 + s_2 p (1-p)]}$$

Diese Formel kann folgendermaßen abgeleitet werden:

Tabelle 1

Väter:		$DD \ p^2$	$Dd \ 2pq$	$dd \ q^2$	Bezeichnung der Quadrate		
Mütter:	$DD \ p^2$	$p^4 \ DD$	$p^3q \ DD$ $p^3q \ Dd$	$p^2q^2 \ Dd$	1,1	1,1	1,1
		$p^3q \ DD$	p^2q^2DD	p^3q^3DD	2,1	2,2	2,3
	$Dd \ 2pq$	$2p^2q^2Dd$	$2p^2q^2Dd$ p^2q^2dd	$pq^3 \ dd$			
	$dd \ q^2$	p^2q^2Dd	$pq^3 \ Dd$ $pq^3 \ dd$	$q^4 \ dd$	3,1	3,2	3,3

Die Selektion s_1 richtet sich gegen die Kinder des Feldes 3,1, s_2 gegen die Hälfte der Kinder des Feldes 3,2.

An der Nullstelle für $\hat{p} = 0,5$ ändert sich dadurch nichts, ebensowenig wie an der Labilität des Gleichgewichtes. Auf das Auftreten stabiler Gleichgewichte bei Kombination dieses Modelles mit dem Selektionsvorteil der überlebenden Heterozygoten Dd wies *Penrose* (1949) hin.

Modell 2

Den oben genannten Fall kann man nun auf drei Allele p, q und r erweitern. Man erfaßt damit die Mutter-Kind-Inkompatibilitäten im ABO-System. Geschädigt werden hier A- und B-Kinder von O-Müttern (vgl. u. a. *T. E. Reed*, 1956; *Matsunaga*). Da im Gegensatz zum Rh-System schon die ersten unverträglichen Kinder geschädigt werden, ist es gleichgültig, ob die Väter AO, AA oder AB (bzw. ob sie BO oder BB) sind. Die Selektionsformeln lassen sich aus dem folgenden Schema ableiten:

Tabelle 2a

Väter:	p ² AA	2pqAB	q ² BB	2prAO	2qrBO	r ² OO
Mütter:						
p ² AA	p ⁴ AA	p ³ qAA p ³ qAB	p ³ q ² AB	p ³ rAA p ³ rAO	p ² qrAB p ² qrAO	p ² q ² AO
2pqAB	p ³ qAA p ³ qAB	p ² q ² AA 2p ² q ² AB p ² q ² BB	pq ³ AB pq ³ BB	p ² qrAA p ² qrAB p ² qrAO p ² qrBO	q ² prAO q ² prAB q ² prBB q ² prBO	pqr ² AO pqr ² BO
q ² BB	p ² q ² AB	pq ³ AB pq ³ BB	q ⁴ BB	pq ² rAB pq ² rBO	q ³ rBH q ³ rBO	q ² r ² BO
2prAO	p ³ rAA p ³ rAO	p ² qrAA p ² qrAO p ² qrAB p ² qrBO	pq ² rAB pq ² rBO	p ² r ² AA 2p ² r ² AO p ² r ² OO	pqr ² AO pqr ² AB pqr ² BO pqr ² OO	pr ³ AO pr ³ OO
2qrBO	p ² qrAO p ² qrAB	pq ² rAO pq ² rAB pq ² rBB pq ² rBO	q ³ rBB q ³ rBO	pqr ² AO pqr ² AB pqr ² BO pqr ² OO	q ² r ² BB 2q ² r ² BO q ² r ² OO	qr ³ BO qr ² OO
r ² OO	p ² r ² AO	pqr ² AO pqr ² BO	q ² r ² BO	pr ³ AO pr ³ OO	qr ³ BO qr ³ OO	r ⁴ OO

Tabelle 2b
Bezeichnungen der Quadrate in Tabelle 2a

1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6
2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6
3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	3,6
4,1	4,2	4,3	4,4	4,5	4,6
5,1	5,2	5,3	5,4	5,5	5,6
6,1	6,2	6,3	6,4	6,5	6,6

Die Selektion richtet sich gegen die folgenden Genotypen in der Kinder-
generation:

Feld	Genotyp	Häufigkeit
6,1	AO	p^2r^2
6,2	AO	pqr^2
	BO	pqr^2
6,3	BO	q^2r^2
6,4	AO	pr^3
6,5	BO	qr^3

An diesem einen Beispiel soll die Berechnung im Detail dargestellt werden:

Die Häufigkeit der Personen vom Genotyp AO, gegen die sich die Selektion s richtet, beträgt in der ersten Generation mit Selektion:

$$p^2r^2 + pqr^2 + pr^3 = pr^2(p + q + r) = pr^2$$

Die Hälfte der Gene dieser Personen sind jedoch A-Gene. Daher lautet der Zähler in der Gleichung für p' : $p - \frac{s}{2} pr^2$.

Die gleiche Erwägung gilt für q' , eine entsprechende Erwägung für den Zähler von r' . Der Nenner jedoch enthält die Gesamtzahl der Gene, die eine Generation weitergeplant sind. Hier muß also der gesamte Selektionsverlust s aller Gene A, B und O abgezogen werden. Das sind:

$$p^2r^2 + 2pqr^2 + q^2r^2 + pr^3 + qr^3$$

Man vereinfacht:

$$r^2(p^2 + 2pq + q^2) + r^3(p + q) = r^2(p + q)^2 + r^3(p + q) = r^2(1-r)$$

$$[(1-r) + r] = r^2(1-r).$$

Der Nenner lautet demnach: $1 - sr^2(1-r)$.

Es ergeben sich die folgenden Gleichungen:

$$(2,1) \quad p' = \frac{p - \frac{s}{2} pr^2}{1 - sr^2 (1-r)} \quad (\text{entsprechend für } q')$$

$$(2,2) \quad r' = \frac{r - \frac{s}{2} r^2 (1-r)}{1 - sr^2 (1-r)}$$

Als Nullstelle für $\Delta r = r' - r$ errechnet sich aus dieser Formel: $\hat{r} = 0,5$. Es besteht also ein Gleichgewicht bei $\hat{r} = 0,5$, und dieses Gleichgewicht ist labil: Δr ist negativ, wenn $r < 0,5$; es ist positiv, wenn $r > 0,5$. Unter der Voraussetzung $\hat{r} = 0,5$ sind auch $\Delta p = 0$ und $\Delta q = 0$, und das ganz unabhängig davon, wie groß p und q gerade sind. Mit andern Worten, das Gleichgewicht zwischen p und q ist – unter der Voraussetzung $\hat{r} = 0,5$ – neutral.

Eine kleine Variante des oben genannten Falles tritt auf, wenn die Selektionsnachteile von AO-Kindern und BO-Kindern von O-Müttern verschieden hoch sind (s_1 = Nachteil von AO-Kindern, s_2 = Nachteil von BO-Kindern von O-Müttern). Es ergeben sich die folgenden Formeln:

$$(2,3) \quad p' = \frac{p - \frac{s_1}{2} pr^2}{1 - r^2 (s_1 p + s_2 q)} \quad (q' \text{ entsprechend})$$

$$(2,4) \quad r' = \frac{r - r^2 \left(\frac{s_1}{2} p + \frac{s_2}{2} q \right)}{1 - r^2 (s_1 p + s_2 q)}$$

Die Gleichgewichtsbedingungen sind folgende: $\Delta r = 0$ bei $\hat{r} = 0,5$ labiles Gleichgewicht. – Zwischen p und q dagegen besteht kein Gleichgewicht. Das Gen mit dem kleineren s (dem geringeren Selektionsnachteil) vermehrt sich monoton auf Kosten dessen mit größerem s .

Im Falle $r = 0$, $s_1 = s_2$ geht diese Beziehung in das neutrale Hardy-Weinberg-Gleichgewicht über. Es ist also nicht so, wie Matsunaga (1959) anzunehmen scheint, daß sich das häufigere Allel auf Kosten der beiden selteneren vermehrt, sondern O vermehrt sich dann auf Kosten von A und B , wenn $r > 0,5$. Da das in den meisten Bevölkerungen zutrifft, müssen wir annehmen, daß die Mutter-Kind-Inkompatibilität im ABO-System in der Regel (nun übereinstimmend mit Matsunaga) zu einer Vermehrung von O auf Kosten von A und B führt. Diese Regel hat aber bemerkenswerte Ausnahmen: Sobald r , vielleicht infolge von genetic drift, $< 0,5$ wird, wirkt die Selektion auf eine Verminderung von O hin.

Dieses Ergebnis ist, wie wir in einer späteren Mitteilung auseinander-
setzen werden, wichtig für die Deutung mancher Eigenschaften der ABO-
Verteilung bei den Bevölkerungen der Welt.

3. Modell

Wir betrachten nun ein komplizierteres Modell. *Matsunaga* (1956)
brachte Argumente dafür bei, daß die oben abgehandelte Selektion gegen
AO- und BO-Kinder von O-Müttern und der dadurch bedingte Verlust von
Genen *A* und *B* kompensiert wurde dadurch, daß AB-Kinder häufiger auf-
traten, als man auf Grund der *Mendelschen* Aufspaltungsziffern erwarten
sollte. In der Tabelle 2b bedeutet das zusätzlich zu Modell 2 ein vermehrtes
Auftreten von:

Feld	Genotyp	Häufigkeit
1,2	AB	p^3q
1,3	AB	p^2q^2
1,5	AB	p^2qr
2,1	AB	p^3q
2,2	AB	$2p^2q^2$
2,3	AB	pq^3
2,4	AB	p^2qr
2,5	AB	pq^2r
3,1	AB	p^2q^2
3,2	AB	pq^3
3,4	AB	pq^2r
4,2	AB	p^2qr
4,5	AB	pqr^2
5,1	AB	p^2qr
5,2	AB	pq^2r
5,4	AB	pqr^2

Den Kompensationswert nennen wir *k*. Dann ergeben sich die folgenden
Formeln:

$$(3,1) \quad p' = \frac{p - \frac{s_1}{2} pr^2 + kp(1-p-r)}{1-r^2(s_1p + s_2q) + 2kp(1-p-r)}$$

Formel für *q'* entsprechend.

$$(3,2) \quad r' = \frac{r - r^2 \left(\frac{s_1}{2} p + \frac{s_2}{2} q \right)}{1-r^2(s_1p + s_2q) + 2kpq}$$

Die Ermittlung der Nullstellen ist sehr kompliziert. Auf Einzelheiten bei Wiedergabe der Rechnung muß hier verzichtet werden. Das Ergebnis:

Außer den halbtrivialen Nullstellen $\hat{r} = 0,5$, $\hat{q} = 0,5$ und $\hat{r} = 0,5$, $\hat{p} = 0,5$ gibt es noch Nullstellen im Bereich $0,5 < r < 1$. Ihre Lösung führt auf eine kubische Gleichung in r :

$$(3,3) \quad \hat{r}^3 + 2a\hat{r}^2 + (b-a)\hat{r} - b = 0.$$

$$\text{Dabei ist: } a = \frac{2k(s_1 + s_2)}{(s_1 - s_2)^2} \quad b = \frac{4k^2}{(s_1 - s_2)^2}$$

$$(3,4) \quad \hat{p} = s_2 \hat{r} \frac{(2\hat{r} - 1)}{2k + \hat{r}(s_1 - s_2)}$$

$$(3,5) \quad \hat{q} = \frac{s_1 \hat{r} (2r - 1)}{2k - r(s_1 - s_2)}$$

Die Bedingung $r > 0,5$ folgt leicht aus der Rekursionsformel für r' :

$$\text{Wegen } r' = r \frac{1 - \frac{r}{2}(s_1 p + s_2 q)}{1 - r^2(s_1 p + s_2 q) + 2kpq} \text{ und } k, p, q > 0 \text{ folgt:}$$

$$1 - \frac{\hat{r}}{2}(s_1 \hat{p} + s_2 \hat{q}) > 1 - \hat{r}^2(s_1 \hat{p} + s_2 \hat{q}),$$

$$\text{daher: } \hat{r}^2 > \frac{r}{2} \quad \text{oder } \hat{r} > \frac{1}{2}.$$

Die Parameter a und b sind symmetrische Funktionen der drei ursprünglichen Parameter s_1 , s_2 , k und die Nullstellen sind abhängig von den beiden Quotienten s_1/k und s_2/k . Die Art der Gleichgewichte soll im Rahmen der Arbeiten auf der elektronischen Rechenmaschine festgestellt werden.

Wenn $s_1 = s_2$, dann sind keine nichttrivialen Nullstellen vorhanden.

Modell 3a

Ebenfalls durch Matsunaga wurde eine andere Art der Kompensation vorgeschlagen: Alle Ehen sollen fruchtbarer sein, deren beide Partner den Phänotyp A haben (AA \AA: AA \AA; AO \AA; AO \AA). Es kommen also im Schema Tabelle 2b zu den Genotypen des Modells 2 die folgenden mit einem Selektionsvorteil k hinzu:

Feld	Genotyp	Häufigkeit
1,1	AA	p^4
1,4	AA	p^3r
	AO	p^3r
4,1	AA	p^3r
	AO	p^3r
4,4	AA	p^2r^2
	AO	$2p^2r^2$

Der Einfachheit halber nehmen wir einen gleichen Selektionsnachteil von AO- und BO-Kindern an. Es ergeben sich die folgenden Rekursionsformeln:

$$(3a,1) \quad p' = \frac{p - 0,5spr^2 + kp(p^2 + 3pr + 2r^2)}{1 - sr^2(1-r) + kp^2(p^2 + 4pr + 4r^2)}$$

$$(3a,2) \quad q' = \frac{q - 0,5sqr^2}{1 - sr^2(1-r) + kp^2(p^2 + 4pr + 4r^2)}$$

$$(3a,3) \quad r' = \frac{r - 0,5sr^2(1-r) + kp^2(2r^2 + pr)}{1 - sr^2(1-r) + kp^2(p^2 + 4pr + 4r^2)}.$$

In diesem Modell gibt es keine Nullstellen für $r' - r$, $p' - p$ oder $q' - q$ außer den trivialen r oder p oder $q = 1$.

Beweis:

Aus den Forderungen $q'/\hat{q} = 1$ und $q'/\hat{q} = r'/\hat{r}$ folgt:

$$\text{I.} \quad 1 - \frac{s}{2}\hat{r}^2 = 1 - s\hat{r}^2(1-\hat{r}) + k\hat{p}^2(\hat{p} + 2\hat{r})^2 \quad \text{oder:}$$

$$\frac{s}{2}\hat{r}^2 = s\hat{r}^3 + k\hat{p}^2(\hat{p} + 2\hat{r})^2 \quad \text{und:}$$

$$\text{II.} \quad 1 - \frac{s}{2}\hat{r}^2 = 1 - \frac{s}{2}\hat{r}(1-\hat{r}) + k\hat{p}^2(\hat{p} + 2\hat{r}) \quad \text{oder:}$$

$$\frac{s}{2}\hat{r} = s\hat{r}^2 + k\hat{p}^2(\hat{p} + 2\hat{r}).$$

Multipliziert man II mit r und subtrahiert von I, so erhält man:

$$k\hat{p}^2(\hat{p} + 2\hat{r})(\hat{p} + \hat{r}) = 0.$$

Folglich wird: $\hat{p} + \hat{r} = 0$, oder $\hat{p} + 2\hat{r} = 0$ oder $\hat{p} = 0$

und damit: $\hat{p} = \hat{r} = 0$, $\hat{q} = 1$, da \hat{p} , \hat{q} und \hat{r}

nicht negativ sein dürfen.

Modell 3b

Hier nehmen wir einen anderen Kompensationseffekt an, der ebenfalls vorgeschlagen wurde. Hier soll die Selektion gegen Kinder aus unverträglichen Paarungen durch ein Überwiegen der AB-Kinder aus AB \times AB-Ehen ausgeglichen werden. Zusätzlich zum Modell 2 besteht ein Selektionsvorteil k für die folgende Gruppe von Kindern aus Tabelle 2:

Feld	Genotyp	Häufigkeit
2,2	AB	$2p^2q^2$

Es ergeben sich die folgenden Rekursionsformeln:

$$(3b,1) \quad p' = \frac{p - 0,5sr^2 + kp^2(1-p-r)^2}{1-sr^2(1-r) + 2kp^2(1-p-r)^2} \quad (q' \text{ entsprechend})$$

$$(3b,2) \quad r' = \frac{r - 0,5sr^2(1-r)}{1-sr^2(1-r) + 2kp^2(1-p-r)^2}$$

Die Nullstellen sind nur abhängig von dem Quotienten $a = s/k$, und zwar ist \hat{r} die Lösung der kubischen Gleichung:

$$(1-\hat{r})^3 = 4a\hat{r}(2\hat{r}-1) \quad \text{und weiter} \\ \hat{p} = \hat{q} = (1-\hat{r})/2.$$

Hieraus ergibt sich, daß $0,5 < r < 1$. Es folgt eine kleine Lösungstabelle, die sich natürlich beliebig erweitern läßt:

a : 0, 0,00045, 0,00417, 0,0241, 0,134, 0,162, 0,149, 0,249, 0,317, 0,415

\hat{r} : 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,59, 0,58, 0,57, 0,56, 0,55

a : 0,562, 0,818, 1,33, 2,88, ∞

\hat{r} : 0,54, 0,53, 0,52, 0,51, 0,5

Das Gleichgewicht ist labil; für $r > \hat{r}$ wird $r' - r > 0$: Aus der Rekursionsformel für r' folgt:

$$r' = \frac{r - 0,5sr^2(1-r)}{1-sr^2(1-r) + 2kp^2q^2} \geq \frac{r - 0,5sr^2(1-r)}{1-sr^2(1-r) + 2k \frac{(1-r)^4}{16}} \\ = r \left[1 + \frac{sr(1-r)(r-0,5) - k(1-r)^4/8}{1-sr^2(1-r) + 2k(1-r)^4/16} \right] > r$$

für $sr(1-r)(r-0,5) > \frac{k(1-r)^4}{8}$, da der Nenner in jedem Fall positiv ist.

Die letzte Ungleichung lässt sich umschreiben:

$$\frac{(1-r)^4}{r(1-r)(2r-1)} = \frac{(1-r)^3}{r(2r-1)} < \frac{4s}{k} = \frac{(1-\hat{r})^3}{\hat{r}(2\hat{r}-1)}$$

(Die rechte Seite folgt aus der Gleichung für \hat{r} .)

Diese Ungleichung ist aber gleichbedeutend mit $r > \hat{r}$.

Modell 4

Dieses Modell nimmt – in Anschluß an Ergebnisse von *Glass* (1950) beim Rh-Faktor, die sich nach der umfangreichen Erhebung von *T.E. Reed und Ahronheim* (1959) auch für das ABO-System bei einer Bevölkerung mit weitgehender Geburtenplanung zu bestätigen scheinen –, eine Kompensation der Selektion gegen AO- und BO-Kinder von O-Müttern durch eine allgemein erhöhte Fruchtbarkeit dieser O-Mütter an. Die Felder des Modells 2 in Tabelle 2 kombinieren sich mit einem Selektionsvorteil k der folgenden Felder:

Feld	Genotyp	Häufigkeit
6,1	AO	p^2r^2
6,2	AO	pqr^2
	BO	pqr^2
6,3	BO	q^2r^2
6,4	AO	pr^3
	OO	pr^3
6,5	BO	qr^3
	OO	qr^3

Es ergeben sich die Rekursionsformeln:

$$(4,1) \quad p' = \frac{p - \frac{s}{2} pr^2 + \frac{k}{2} pr^2}{1 - sr^2(1-r) + kr^2(1-r) + kr^3(1-r)} \quad q' \text{ entsprechend}$$

$$(4,2) \quad r' = \frac{r - \frac{s}{2} r^2(1-r) + \frac{k}{2} r^2(1-r) + kr^3(1-r)}{1 - sr^2(1-r) + kr^2(1-r) + kr^3(1-r)}$$

Als Nullstelle errechnet sich:

$$(4,3) \quad \hat{r} = \pm \sqrt{\frac{0,5(k-s)}{k} + \left(\frac{s}{2k}\right)^2 + \frac{s}{2k}}$$

Nullstellen existieren nicht auf der ganzen Strecke zwischen 0 und 1, sondern nur auf den Teilstrecken:

$$0 < r \leq 1/2 \text{ (für } s/k > 1) \text{ und } \frac{1}{2} \sqrt{2} < \hat{r} < 1 \text{ (für } 0 < s/k < 1).$$

Das folgt direkt aus der umgeformten Lösungsgleichung.

$$s/k = \frac{0,5 - \hat{r}^2}{0,5 - \hat{r}} \text{ wird negativ für alle } r \text{ zwischen } 1/2 \text{ und } \frac{\sqrt{2}}{2}.$$

Für einige Werte von k und s sind die Werte \hat{r} in der folgenden Tabelle 4 zusammengestellt:

$s \rightarrow$ k \downarrow	0,05	0,1	0,15	0,2	0,5
0,05	—	0,293	0,381	0,4191	0,519
0,1	0,8155	—		0,293	
0,15	0,7674	0,8604	—	0,1397	
0,2	0,7500	0,8155		—	
0,25			0,8385		0,293
0,3	0,7342			0,8604	
0,4					0,2469

Es ergeben sich die folgenden interessanten Beziehungen:

- Die Lage der Nullstelle ist von dem Verhältnis s/k abhängig.
- Wenn $s = k$, dann ist (außer den trivialen Nullstellen bei 0 und 1) keine weitere vorhanden; $r^1 - r$ ist eintönig positiv.
- Wenn $k > s$, dann ist ein stabiles Gleichgewicht vorhanden.
Wenn $k < s$, dann ist ein labiles Gleichgewicht vorhanden.
- Bei gleicher Selektion gegen AO- und BO-Kinder ist das Gleichgewicht zwischen p und q neutral.

Modell 5

Bisher betrachteten wir einige der verschiedenen in der Literatur diskutierten Kompensationsmöglichkeiten für Selektion durch Mutter-Kind-

Unverträglichkeit. Nun kann es aber auch durchaus sein, daß zu dieser Selektion noch eine weitere hinzukommt. Hier ist besonders an die nachgewiesenen Beziehungen zwischen Blutgruppen und Krankheiten zu denken. Ein zusätzlicher Selektionsnachteil aller Personen der Gruppe O kann zum Beispiel durch das vermehrte Befallensein dieser Personen mit *Ulcus ventriculi et duodeni* bedingt werden. Ein solches Modell – neben dem Nachteil s_1 durch Mutter-Kind-Unverträglichkeit ein weiterer Nachteil s_2 der Gruppe O – soll jetzt behandelt werden. Folgende Felder der Tabelle 2 kommen für diesen Nachteil in Betracht:

Feld	Genotyp	Häufigkeit
4,4	OO	p^2r^2
4,5	OO	pqr^2
4,6	OO	pr^3
5,4	OO	pqr^2
5,5	OO	q^2r^2
5,6	OO	qr^3
6,4	OO	pr^3
6,5	OO	qr^3
6,6	OO	r^4

Es ergeben sich die folgenden rekurrierenden Gleichungen:

$$(5,1) \quad p' = \frac{p - 0,5 s_1 p r^2}{1 - s_1 r^2 (1 - r) - s_2 r^2} \quad q' \text{ entsprechend}$$

$$(5,2) \quad r' = \frac{r - 0,5 s_1 r^2 (1 - r) - s_2 r^2}{1 - s_1 r^2 (1 - r) - s_2 r^2}$$

Als Nullstelle errechnet sich:

$$(5,3) \quad \hat{r} = \frac{0,5 s_1 + s_2}{s_1}$$

Daraus ergibt sich, daß ein Gleichgewicht innerhalb des Bereiches $0 < r < 1$ nur möglich ist, wenn $s_2 < 0,5 s_1$; dieses Gleichgewicht ist labil, und der Wert läge bei $\hat{r} > 0,5$. Wenn s_2 größer ist, als die oben genannte Bedingung vorschreibt, dann vermindert sich das Gen O zugunsten der beiden anderen monoton. An dem neutralen Gleichgewicht zwischen A und B bei \hat{r} ändert sich nichts.

Modell 6

Wir nehmen jetzt an, das Modell 2 kombiniere sich mit einem Selektionsnachteil s_2 von AA, AO und AB. Auch diese Annahme beruht auf biolo-

gischen Daten, unter anderem da diese Personen anfälliger gegenüber manchen Krebsformen sind.¹ Es sind die folgenden Felder betroffen:

Feld	Genotyp	Häufigkeit
1,1	AA	p^4
1,2	AA	p^3q
	AB	p^3q
1,3	AB	p^2q^2
1,4	AA	p^3r
	AO	p^3r
1,5	AB	p^2qr
	AO	p^2qr
1,6	AO	p^2q^2
2,1	AA	p^3q
	AB	p^3q
2,2	AA	p^2q^2
	AB	$2p^2q^2$
2,3	AB	pq^3
2,4	AA	p^2q
	AB	p^2qr
	AO	p^2qr
2,5	AO	pq^2r
	AB	pq^2r
2,6	AO	pqr^3
3,1	AB	p^2q^2
3,2	AB	pq^3
3,4	AB	pq^2r
4,1	AA	p^3r
	AO	p^3r
4,2	AA	p^2qr
	AO	p^2qr
	AB	p^2qr
4,3	AB	pq^2r
4,4	AA	p^2r^2
	AO	$2p^2r^2$
4,5	AO	pqr^2
	AB	pqr^2
4,6	AO	pr^2
5,1	AO	p^2qr
	AB	p^2qr
5,2	AO	pq^2r
	AB	pq^2r
5,4	AO	pqr^3
	AB	pqr^3

¹ Für AB ist das nicht ganz sicher

Es errechnen sich die folgenden Formeln:

$$(6,1) \quad p' = \frac{p - 0,5 s_1 p r^2 - s_2 p}{1 - s_1 r^2 (1 - r) - s_2 p (2 - p)}$$

$$(6,2) \quad q' = \frac{q - 0,5 s_1 q r^2 - s_2 q (1 - q - r)}{1 - s_1 r^2 (1 - r) - s_2 (1 - q - r) [2 - (1 - q - r)]}$$

$$(6,3) \quad r' = \frac{r - 0,5 s_1 r^2 (1 - r) - s_2 p r}{1 - s_1 r^2 (1 - r) - s_2 p (2 - p)}$$

Hier gibt es eine halbtriviale Nullstelle für $q = 0$, $r = 0,5 - s_2/s_1$, $p = 0,5 + s_2/s_1$. Nichttriviale Nullstellen sind nicht vorhanden: Für $\hat{q} \neq 0$ folgt wegen

$$\frac{p'}{\hat{p}} = \frac{q'}{\hat{q}} \text{ aus (6,1) und (6,2), daß } s_2 = s_2 \hat{p}, \text{ das heißt } \hat{p} = 1.$$

Modell 7

Dieses ist ein an sich in der Populationsgenetik gut bekanntes Modell, nämlich der Selektionsvorteil aller Heterozygoten gegenüber allen Homozygoten im 3-Allelen-Fall. Ein ganz ähnliches Modell hatten *Penrose, Smith und Sprott* (1956) auf Grund der Daten über Hb A, S und C bearbeitet. Hier soll einmal das Modell betrachtet werden, bei dem alle Heterozygoten einen Vorteil k_1 (AB), k_2 (AO) und k_3 (BO) vor allen Homozygoten haben. Ein derartiges Modell wird zwar durch empirische Daten über die ABO-Blutgruppen noch nicht konkret nahegelegt; aus theoretischen Gründen wurde es jedoch immer wieder einmal diskutiert.

Auf eine Wiedergabe der betroffenen Felder, die eine sehr umfangreiche Tabelle erfordern würde, sei hier verzichtet. Es ergeben sich die folgenden Formeln:

$$(7,1) \quad p' = \frac{p + k_1 p q + k_2 p r}{1 + 2k_1 p q + 2k_2 p r + 2k_3 q r}$$

$$(7,2) \quad q' = \frac{q + k_1 p q + k_3 q r}{1 + 2k_1 p q + 2k_2 p r + 2k_3 q r}$$

$$(7,3) \quad r' = \frac{r + k_2 p r + k_3 q r}{1 + 2k_1 p q + 2k_2 p r + 2k_3 q r}$$

Für $p' - p = 0$ ergibt sich ein lineares Gleichungssystem, das sich leicht nach p , q , r auflösen läßt. Die gefundenen Nullstellen sind:

$$(7,4) \quad \hat{p} = \frac{k_3 (k_1 - k_3 + k_2)}{(k_1 + k_2 + k_3)^2 - 2(k_1^2 + k_2^2 + k_3^2)}$$

$$(7,5) \quad \hat{q} = \frac{k_2 (k_1 - k_2 + k_3)}{(k_1 + k_2 + k_3)^2 - 2(k_1^2 + k_2^2 + k_3^2)}$$

$$(7,6) \quad \hat{r} = \frac{k_1 (k_2 - k_1 + k_3)}{(k_1 + k_2 + k_3)^2 - 2(k_1^2 + k_2^2 + k_3^2)}$$

Als Bedingungen für die Existenz dieser Nullstellen müssen k_1 , k_2 und k_3 Dreiecksrelationen erfüllen, das heißt, jedes einzelne muß kleiner sein als die Summe der beiden anderen. Da außerdem

$$\frac{\partial (p' - p)}{\partial p}, \quad \frac{\partial (q' - q)}{\partial q} \quad \text{und} \quad \frac{\partial (r' - r)}{\partial r}$$

im ganzen Bereich $0 < p, q, r < 1$ negativ ist, wie man leicht nachweisen kann, sind die Gleichgewichte stabil.

Modell 7a

In Anschluß an das oben behandelte Modell sei der für das ABO-System relativ naheliegende Sonderfall behandelt, in dem k_1 (Selektionsvorteil von AB) = 0 ist.

Im Modell 7a erhält man zunächst die folgenden halbtrivialen Gleichgewichte für (p, q, r) : $(1/2, 0, 1/2)$, $(0, 1/2, 1/2)$ und $(a, 1-a, 0)$ mit a beliebig zwischen 0 und 1. Um nichttriviale Gleichgewichte zu erhalten, das heißt solche mit positiven Werten für p, q und r , ist es notwendig, daß $k_2 = k_3 = k$ wird. Dann ergibt sich ein Gleichgewicht für $(a, 1/2-a, 1/2)$ mit a beliebig zwischen 0 und $1/2$. Dieses Gleichgewicht ist für r stabil, für p und q jedoch neutral. Die Stabilität und Neutralität läßt sich am anschaulichsten dadurch zeigen, daß man die Rekursionsformeln auf folgende Weise umschreibt:

$$p' = p \left(1 + \frac{2r-1}{f_1} \right); \quad q' = q \left(1 + \frac{2r-1}{f_1} \right);$$

$$r' = r \left(1 + \frac{1-2r}{f_2} \right), \text{ wo } f_1 \text{ und } f_2 \text{ Funktionen in } k \text{ und } r \text{ sind,}$$

die für $0 < k < 1$ und $0 < r < 1$ immer größer als 1 sind. Die Stabilität für r bei $r = \frac{1}{2}$ ergibt sich sofort aus der Formel für r' , und daraus folgt durch Einsetzen in die Gleichungen für p' und q' die Neutralität für p und q . r strebt also in jedem Fall - unabhängig von p und q - gegen $\frac{1}{2}$!

Modell 8

In Modell 8 kombiniert sich Modell 2 mit Modell 7. Es ergeben sich die folgenden Formeln:

$$(8,1) \quad p' = \frac{p-0,5 \, spr^2 + k_1 p(1-p-r) + k_2 pr}{1-sr^2(1-r) + 2k_1 p(1-p-r) + 2k_2 pr + 2k_3 r(1-p-r)}$$

$$(8,2) \quad q' = \frac{q-0,5 \, sqr^2 + k_1 q(1-q-r) + k_3 qr}{1-sr^2(1-r) + 2k_1 q(1-q-r) + 2k_2 r(1-q-r) + 2k_3 qr}$$

$$(8,3) \quad r' = \frac{r-0,5 \, sr^2(1-r) + k_2 pr + k_3 r(1-p-r)}{1-sr^2(1-r) + 2k_1 p(1-p-r) + 2k_2 pr + 2k_3 r(1-p-r)}$$

Es ergeben sich die folgenden Nullstellen:

$$(8,4) \quad \hat{r} = \frac{1}{4} + \frac{A}{4k_1 s} \pm \frac{1}{25} \sqrt{\left(\frac{A+sk_1}{2k_1}\right) - 25(k_2 + k_3 - k_1)}$$

$$\text{mit } A = (k_1 + k_2 + k_3)^2 - 2(k_1^2 + k_2^2 + k_3^2)$$

$$(8,5) \quad \hat{p} = \frac{(k_2 - k_3 - k_1)r}{2k_1} + \frac{1}{2}, \quad \hat{q} \text{ entsprechend.}$$

Modell 8a

Entsprechend dem Modell 7a betrachten wir nun den Sonderfall $k_1 = 0$. Es gelten zunächst die gleichen halbtrivialen Gleichgewichte wie für Modell 7a. Um nichttriviale Gleichgewichte zu erhalten, dazu ist auch hier notwendig, daß $k_2 = k_3 = k$ wird. Der Gleichgewichtswert liegt bei $\hat{r} = 2k/s$. Daraus folgt, daß $s > 2k$ sein muß. Die Stabilitätsbedingungen sind ziemlich schwer zu fassen, und man muß dabei mehrere Fallunterscheidungen machen. Es gibt Fälle, in denen das Gleichgewicht stabil ist.

3. Diskussion

Es wurde der Versuch gemacht, für eine Auswahl von Selektionsmodellen, die im ABO-System diskutiert wurden, die Rekurrenzbeziehungen aufzustellen und die Gleichgewichtsbedingungen zu untersuchen. Der entscheidende Unterschied zwischen den in der Blutgruppenkunde auftretenden und den sonst in der Populationsgenetik ganz vorwiegend behandelten Selektionsmodellen besteht darin, daß sich die Selektion bei ersteren nicht auf bestimmte Genotypen schlechthin, sondern gegen Kombinationen von Kreuzungstypen in der Elterngeneration und Genotypen in der Generation der Kinder richtet. Dadurch werden die Verhältnisse nicht nur kompliziert, sondern erhalten vom Standpunkt des Mathematikers aus

ein gewissermaßen willkürliches und unregelmäßiges Aussehen. Vielleicht ist das einer der Gründe, weshalb diese Probleme – mit Ausnahme der berühmten Arbeit von *Haldane* (1942) – noch nicht systematisch bearbeitet wurden.

Besonders unübersichtlich werden teilweise die Bedingungen für den Charakter (Stabilität; Semistabilität; Labilität, Neutralität) der auftretenden Gleichgewichte. Hier wird man wohl oft nicht darum herumkommen, mit Hilfe des Elektronenrechners die Verhältnisse für konkrete Einzelfälle auszutesten. Das soll in einer folgenden Arbeit geschehen. Wir stellen deshalb die Diskussion der Modelle und ihrer praktischen Anwendbarkeit im einzelnen vorläufig zurück.

Schon hier möchten wir jedoch betonen, daß unserer Überzeugung nach dynamische Gleichgewichte im Sinne eines Fluktuierens der Genhäufigkeiten in Abhängigkeit von wechselnden Umweltbedingungen jedenfalls im hier betrachteten Fall praktisch wesentlich wichtiger sein dürften als die Gleichgewichte der theoretischen Populationsgenetik.

Ein Wort noch zu der verwendeten Notierung. Ein Unterschied der unseren zu der *Penrose* (1949; vgl. auch *Penrose, Smith und Sprott*, 1956) besteht darin, daß wir – übereinstimmend unter anderem mit *Haldane* – die Fertilität derjenigen Klassen als 1 setzten, gegen die keine Selektion in einer oder der anderen Richtung wirkt, während *Penrose* den Bevölkerungsdurchschnitt als 1 setzt und die Abweichung in den einzelnen Klassen von diesem Durchschnittswert betrachtet. Richtet sich die Selektion nur gegen eine seltene Klasse, dann ist dieser Unterschied zu vernachlässigen. Je mehr aber ein Großteil der Bevölkerung von der Selektion getroffen ist, desto logischer erscheint die von *Penrose* vorgeschlagene Notierung. Wenn wir sie trotzdem nicht übernehmen, so hat das den Grund, daß die – schon ohnedies sehr komplizierten – Ausdrücke dann ganz unhandlich würden. Das ist anders etwa im Falle der Hb-Varianten A, S und C. Dort richtet sich ja die Selektion einfach gegen bestimmte Genotypen, nicht, wie in unserem Fall, gegen Genotypen aus ganz bestimmten Eltern-Kombinationen. Die Ergebnisse würde eine Änderung der Notierung natürlich nicht beeinflussen.

Eine gesonderte Überlegung erfordert die Abgrenzung der Generationen. *Penrose* (1949) zum Beispiel teilt die Fertilität in zwei Komponenten ein, eine bis zur Heirat (Zahl der Fälle, die durch den Selektionsfaktor nicht zur Heirat gelangen) und die zweite von der Heirat an, als die Kinderzahl herabdrückende Komponente. Der Unterschied ist unter anderem deshalb wichtig, weil im zweiten Fall indirekt auch die Fertilität des Ehepartners beeinträchtigt wird. Wir vernachlässigen diese Einteilung, um die Modelle nicht noch mehr zu komplizieren. Die Generationseinteilung läßt sich wie folgt beschreiben:

Zu den Selektionsunterschieden einer Generation gehört alles, von der Befruchtung der relativen Anzahl der Zygoten bei den Elternpaaren angefangen, bis zu denjenigen Einflüssen im Leben bis ans Ende des fortpflanzungsfähigen Alters, die ausschließlich von der genetischen Beschaffenheit des Individuums abhängen. Wir nennen zum Beispiel eine Fruchtbarkeitsverminderung eines Individuums der Blutgruppe O durch häufigeres Erkranken an Ulcus. Alle diejenigen selektionistischen Einflüsse, die durch Wechselwirkung des Genotyps des Individuums mit dem Genotyp des Ehepartners entstehen, wie zum Beispiel Inkompatibilitäten, vermehrtes Auftreten von AB-Kindern in $AB \times AB$ -Paarungen, Kompensation oder Überkompensation von Kindesverlusten in Paarungen von O-Müttern mit Vätern anderer Blutgruppen usw., gehören bereits zum Selektionsvorteil oder -nachteil der nächsten Generation.

Zusammenfassung

Es wird eine Reihe von Rekurrenzbeziehungen für Selektionsmodelle abgeleitet, die im Zusammenhang mit den ABO-Blutgruppen diskutiert wurden. Die Eigenschaften der auftretenden Gleichgewichte werden, soweit möglich, bestimmt. Folgende Modelle werden vor allem betrachtet:

Selektion gegen die Heterozygoten im 2-Allelen-Fall bei ungleich starkem Selektionsnachteil der Dd-Kinder von DD-Vätern und Dd-Vätern und dd-Müttern.

Selektion gegen AO- und BO-Kindern von O-Müttern mit einer Reihe von diskutierten Kompensationsmechanismen und mit zusätzlicher Selektion gegen Patienten der Gruppe O und A durch Korrelationen zwischen Blutgruppen und Krankheiten.

Allgemeiner Selektionsvorteil bestimmter Typen von Heterozygoten ohne und mit Kombination mit Selektion gegen AO- und BO-Kinder von O-Müttern.

Summary

In order to elucidate the problems concerning natural selection in connection with the ABO blood groups the authors have set up some mathematical models and have derived a number of recurrence relations. The properties of the various equilibria obtained have been determined as far as possible. The following models have been the objects of special consideration:

Selection against the heterozygotes in the two-allele case with different selective disadvantage of the Dd-children of DD-fathers and of Dd-fathers respectively and dd-mothers.

Selection against the AO- and BO-children of O-mothers combined with a number of compensation mechanisms, and with additional selection against patients of blood groups O and A, caused by correlations between blood group and disease.

Selective advantage of some or all types of heterozygotes with and without an additional selection against AO and BO-children of O-mothers.

Résumé

Etablissement de schémas concernant les relations entre une génération N et la génération N + 1 qui sont discutés en relation avec les groupes ABO. Discussion avant tout des schémas suivants:

Sélection vis-à-vis des hétérozygotes pour deux allèles en cas de désavantage sélectif des enfants grands et petits issus de pères DD et Dd et de mères dd.

Sélection vis-à-vis des enfants AO et BO issus de mères O en tenant compte d'une série de mécanismes compensateurs et en tenant compte de la sélection vis-à-vis des malades du groupe O et A causés par des corrélations entre groupes sanguins et maladies.

Avantage sélectif général de certains types d'hétérozygotes avec ou sans combinaison en rapport avec une sélection vis-à-vis des enfants AO et BO issus de mères O.

LITERATUR

- Atwood, K. G. and Scheinberg, S. L.: Somatic variation in human erythrocyte antigens. Symp. Genetic approaches somatic cell variation (Gattinburg, Tennessee 1958).
- Feller, W.: Probability theory and its applications. (New York 1952).
- Fleischhacker, H.: Mutationen im ABO-System? Anthropol. Anz. 20: 271 (1957).
- Glass, B.: The action of selection on the principal Rh alleles. Amer. J. hum. Genet. 2: 269 (1950).
- Haldane, J. B. S.: Selection against heterozygotes in man. Ann. Eugen. 11: 333 (1942).
- Helmbold, W.: Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und bestimmten Krankheiten. Bundesgesundheitsblatt 1960: Nr. 5, 65.
- Li, C. C.: Is Rh facing a crossroad? A critique of the compensation effect. Amer. Naturalist 87: 257 (1953).
- Matsunaga, E.: Selektion durch Unverträglichkeit im ABO-Blutgruppensystem zwischen Mutter und Fötus. Blut 2: 188 (1956).
- Matsunaga, E.: Selection in ABO polymorphism in Japanese populations. Amer. J. hum. Genet. 11: 405 (1959).
- Matsunaga, E. and Itoh, S.: Blood groups and fertility in a Japanese population with special reference to intrauterine selection due to maternal-foetal incompatibility. Ann. hum. Genet. 22: 111 (1958).
- Penrose, L. S.: The meaning of "fitness" in human populations. Ann. Eugen. 14: 301 (1949).
- Penrose, L. S.; Smith, S. M. and Sprott, D. A.: On the stability of allelic systems, with special reference to haemoglobins A, S and C. Ann. hum. Genet. 21: 90 (1956).

Reed, T. E.: Tests of models representing selection in mother-child-data on ABO blood groups. *Amer. J. hum. Genet.* 8: 257 (1956).

Reed, T. E. and Ahronheim, J. H.: An association between ABO blood groups and fertility in an normal American population. *Nature* 184: 611 (1959).

Vogel, F.: The mutation rate of the Rh loci – a critical review. *Amer. J. hum. Genet.* 6: 279 (1954).

Adresse der Autoren: Priv.-Doz. Dr. F. Vogel, Max-Planck-Inst. f. vergl. Erbbiologie und Erbpathologie, Ehrenbergstrasse 26/28, Berlin-Dahlem, und Dipl.-Math. D. Strobel, Hängelstrasse 147, Frankfurt/Main (Deutschland)

Vogel, F.; Pettenkofer, H. J. und Helmbold, W.: *Acta genet.* 10: 267–294 (1960)

Aus dem Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie,
Berlin-Dahlem

(Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. H. Nachtsheim)

und aus dem Robert-Koch-Institut, Berlin

(Direktor: Professor Dr. G. Henneberg)

ÜBER DIE POPULATIONSGENETIK DER ABO-BLUTGRUPPEN

2. Mitteilung. Genhäufigkeit und epidemische Erkrankungen

Von F. VOGEL, H. J. PETTENKOFER und W. HELMBOLD

1. Das Problem

Nachdem *Hirschfeld und Hirschfeld* (1918/19; 1919) auf Grund vergleichender Untersuchungen auf Unterschiede in der relativen Häufigkeit der ABO-Blutgruppen bei verschiedenen Bevölkerungen aufmerksam gemacht hatten, fand dieses Problem ein immer mehr ansteigendes Interesse bei Medizinern und Anthropologen, und es wurde ein umfangreiches Material zusammengetragen, das uns nun erlaubt, einen relativ wenig größere Lücken aufweisenden Weltatlas der ABO-Verteilung bei den ursprünglichen Bevölkerungen der Welt zu zeichnen (vergleiche *Mourant* 1954; *Mourant, Kopeč und Domaniewska-Sobczak* 1958). Die wesentlichsten Befunde sind, von allen Einzelheiten abgesehen, die folgenden:

Betrachten wir zunächst Europa und Asien. Der auffälligste Unterschied in der Verteilung der Genhäufigkeiten ist der im wesentlichen von Ost nach West verlaufende Gradient in der Häufigkeit von *B*. Einem Maximum von 25 bis 30% in Nord- und Innerasien wie in Teilen von Indien steht ein Minimum von 0–5%, in Teilen Spaniens und Südfrankreichs sowie in Teilen Innerschwedens gegenüber. Eine so niedrige *B*-Frequenz wie in diesen Teilen Europas oder eine niedrigere findet sich andererseits bei den Urbevölkerungen Amerikas und der Arktis, sowie bei den Urbevölkerungen von Australien und Neuseeland. Bei amerikanischen Indianern und Australiern fehlt *B* ursprünglich ganz.

Diesem Unterschied in der Häufigkeit von *B* entspricht nur teilweise ein Unterschied in *A*. In Europa und Westasien kann man einen dem Gradienten von *B* in gewisser Weise entgegengesetzten West-Ost-Gradienten beobachten; jedoch gibt es *A*-Maxima außer in Westeuropa auch in der Türkei und bei einigen australischen und arktischen Ureinwohnern (kleine Bevölkerungen!). Eine Sonderstellung mit geringer *A*-Häufigkeit nehmen in Europa vor allem die Iren, daneben – weniger auffällig – auch die Basken und Südtaliener ein.

Wo Seltenheit von *B* nicht mit Häufigkeit von *A* einhergeht, da ist das auf das Vorwiegen von *O* zurückzuführen. Hier sind in allererster Linie die Indianer Nord- und Südamerikas zu nennen, die teilweise bis zu 100% der Gruppe *O* angehören. Bei der Urbevölkerung von Nordostasien (Sibirien) ist das Gen *O* ebenfalls häufig. Allerdings sind die Beobachtungszahlen klein. In Europa findet sich ein Gradient, der dem von *A* etwa parallel läuft, dem ausgeprägteren von *B* jedoch entgegengesetzt ist. Relativ hohe *O*-Häufigkeit findet sich daneben unter anderem in Australien und Polynesien, in Teilen Afrikas, sowie in verschiedenen Isolaten in Europa, zum Beispiel bei den Walsern der Schweiz, den Basken, Iren, Isländern, auf Sardinien und Korsika usw.

Die Variationen sind, wie auch *Mourant* (1954, 1956) betont, wesentlich ausgeprägter als bei den Blutgruppen etwa des MNS- oder des Rh-Systems.

Erklärungen für die genannten Unterschiede wurden auf verschiedenen Wegen gesucht. Die zunächst – bei Beginn der Forschungen – vielleicht nächstliegende, auf Grund fast der gesamten übrigen anthropologischen Befunde jedoch unwahrscheinlichste Hypothese ist die von *Bernstein* (1925). *Bernstein* nahm an, die Menschheit stamme von drei Urrassen ab, die den Gruppen *A*, *B* und *O* entsprächen, und sie sei aus der Mischung dieser Urrassen in verschiedenem Verhältnis entstanden. Über weitere Theorien vergleiche unter anderem *Martin/Saller* (1960).

Bis vor einigen Jahren stand eine andere Auffassung im Vordergrund. Nach ihr seien diese Unterschiede zufällig (durch »genetic drift«) bedingt: die starken Differenzen kämen durch Kleinheit der sich fortpflanzenden Bevölkerungen, Isolierung usw. in früheren Stadien der Menschheitsentwicklung zustande. (Vergleiche unter anderem *Boyd* 1950.)

Gegen eine solche Interpretation hatten *R.A. Fisher* und, auf *Fishers* Gedankengängen fußend, besonders *Ford* (1945) schon früher aus theoretischen Gründen Bedenken geltend gemacht: Nach ihrer Auffassung ist ein derartiger Polymorphismus über längere Zeit nur möglich, wenn er durch Selektionswirkungen zu einem balancierten Polymorphismus wird, etwa indem die Heterozygoten einen Selektionsvorteil gegenüber den Homozygoten aufweisen. Besonders nach der Arbeit von *Brues* (1954) sowie nach der Entdeckung der Unterschiede in der Empfänglichkeit für bestimmte Krankheiten (Magen-Ca. und weibliches Genital-Ca. mit Korre-

lation zu A: *Ulcus pepticum* mit Korrelation zu O) setzte sich der Gedanke immer mehr durch, die ABO-Verteilung sei Ausdruck eines Zusammenspiels von Selektionsvorgängen.¹ Er wird jetzt auch von Autoren vertreten, die früher die genetic-drift-Hypothese in den Vordergrund stellten (unter anderem Boyd 1959). Es wurde eine ganze Reihe von Tatsachen erarbeitet, die Teilaspekte dieser Selektionswirkung enthüllen. Die sich aus ihnen ergebenden theoretischen Konsequenzen sind teilweise in der 1. Mitteilung (Vogel und Strobel 1960) genauer abgehandelt. Als bekannter und unter Lebensbedingungen, wie sie noch vor 100 bis 200 Jahren auch in Westeuropa herrschten, auch quantitativ ins Gewicht fallender Mechanismus sei hier die Selektion gegen AO- und BO-Kinder von O-Müttern infolge von serologischer Unverträglichkeit genannt, die sich vor allem in einer Erhöhung der Aborthäufigkeit zeigt. (Vergleiche Matsunaga 1959.)

Der Hinweis auf die Lebensbedingungen vor 100 bis 200 Jahren, die bis dahin seit vielen Jahrhunderten in den wesentlichen Zügen gleich geblieben waren, erscheint uns in diesem Zusammenhang besonders wichtig: Die jetzigen Blutgruppen-Frequenzen wie die gesamte genetische Zusammensetzung der heutigen Menschheit sind ja das Ergebnis der in früheren Jahrhunderten und Jahrtausenden vorwaltenden Selektionsbedingungen. Diese Bedingungen sind seit 100 bis 200 Jahren (3 bis 6 Generationen) in rascher Änderung begriffen.

2. Faktoren, welche für eine Selektion in Bevölkerungen der Zeit vor etwa 1800 in Frage kommen

Um die Wende vom 18. zum 19. Jahrhundert begannen die bis dahin im wesentlichen konstanten Selektionsbedingungen sich aus verschiedenen Gründen entscheidend zu ändern. Einige dieser Gründe werden weiter unten genannt werden. Wir haben uns demnach zu fragen: Welche Faktoren können etwa bis zum Ende des 18. Jahrhunderts als selektionistisch wirksam angenommen werden? Oder konkret: Auf welche Ursachen läßt sich das Absterben in der selektionistisch wirksamen Lebensperiode bis zum Ende des fortpflanzungsfähigen Alters zurückführen? Genauere Angaben zur Prüfung dieser Frage sind relativ schwer zu beschaffen, da die deskriptive Bevölkerungsstatistik auf einer zu niedrigen Stufe stand. Einigermmaßen zuverlässige Hinweise gibt es überhaupt nur für die Sterblichkeit nach der Geburt. Dabei trifft es sich aber gut, daß wir Gründe zu der Vermutung haben, die natürliche vorgeburtliche Sterblichkeit habe sich in der Zeit nicht wesentlich geändert und sei auch von Ort zu Ort nicht wesentlich

¹ Lit. u. a. in dem Symposium Amer. J. Hum. Genet. 10 (1959).

verschieden. Alle Fortschritte der Medizin dürften die vorgeburtliche Sterblichkeit am wenigsten beeinflußt haben.

Wir befassen uns also mit der selektionistisch wirksamen, nachgeburtlichen Sterblichkeit, das heißt der Sterblichkeit in Kindheit und Jugend. Aus den relativ dürftigen statistischen Daten über Sterblichkeit in Aufgliederung nach Lebensaltern greifen wir hier die besten uns bekannten Angaben vor Beginn des 19. Jahrhunderts, die von *Süssmilch* (9. Auflage 1788) aus Preussen heraus (Tabelle 1). Wie die Tabelle zeigt, sind bereits mit 20 Jahren weniger als die Hälfte der Geborenen am Leben. Größenordnungsmäßig ähnliche Angaben finden sich unter anderem bei *Halley* (1693) über die Sterblichkeit in Breslau. Die Angaben von *Graunt* (London 1662) über die Sterblichkeit in London sind nicht nach Altersklassen aufgegliedert; die genannten Todesursachen lassen jedoch den Schluß auf eine hohe Kindersterblichkeit zu; *Graunt* selbst schließt von den Diagnosen auf die Altersverteilung in seinem Material.

Nun wenden wir uns den Todesursachen zu und ziehen dazu ebenfalls das Werk von *Süssmilch* heran (Tabelle 2). Dabei beschränken wir uns auf die hier interessierenden Diagnosen. Die Diagnose «Convulsionen» taucht bis zum Ende des 19. Jahrhunderts immer wieder auf. Vielleicht verbergen sich darunter unter anderem Zuckungen im Endstadium von Ernährungsstörungen. Was unter Tod «an Zähnen» zu verstehen ist, kann ebenfalls nur schwer rekonstruiert werden. Wichtig als Todesursachen, die damals relativ gut bekannt waren, und über die die Angaben relativ vertrauenswürdig sind, sind Infektionskrankheiten, zum Beispiel Pocken (*Variola*, zirka $\frac{1}{4}$ aller Todesfälle im Kindesalter) und Tuberkulose. Beide Krankheiten sind als selektionistisch außerordentlich wirksam zu betrachten, die Pocken, weil sie zu jener Zeit angesichts der fast völligen Durchseuchung der Bevölkerung ganz vorwiegend als Kinderkrankheit auftraten – und weil die Sterblichkeit gerade im frühen Kindesalter außerordentlich hoch ist –, und die Tuberkulose als Krankheit der Heranwachsenden und der Menschen «im besten Alter».

Es ist insgesamt – trotz der Lücken in unserem Wissen – sicher nicht übertrieben zu behaupten, mindestens die Hälfte der Sterblichkeit in Kindheit und Jugend und während des fortpflanzungsfähigen Alters sei durch Infektionen bedingt gewesen, wobei den großen Volksseuchen, unter denen die Pest und die Cholera nicht vergessen werden dürfen, eine überragende Bedeutung zukam.

Wenn wir Betrachtungen über mögliche Selektionswirkungen bei genetischen Merkmalen wie den ABO-Blutgruppen anstellen wollen, dann liegt es jedenfalls nahe, diese Volksseuchen genauer auf mögliche Zusammenhänge mit den Blutgruppen zu untersuchen. Das um so mehr, als vor kurzem die Ursache für den Polymorphismus der Hämoglobin-Varianten in verschieden großer Anfälligkeit gegenüber einer Infektion (der *Malaria tropica*) gefunden wurde. (Vergleiche *Allison* 1954, a, b, c; 1956; *Livingstone* 1958; Lit. bei *Neel* 1956; *Vogel* 1959.) So weist unter anderem auch *Mourant* (1954; 1956) auf die mögliche Bedeutung von «invading organisms» hin, ohne allerdings eine detaillierte Hypothese aufzustellen. Für eine solche Hypothese ist zunächst eine Vorfrage zu klären:

Tabelle 1

Überlebende in verschiedenen Lebensjahren (nach Süßmilch)

Lebensjahr	Überlebende auf 1000 Geburten (zu Beginn des Zeitraumes)	Lebensjahr	Überlebende auf 1000 Geburten (zu Beginn des Zeitraumes)
0- 1	1000	10-11	532
1- 2	750	11-12	527
2- 3	661	12-13	523
3- 4	618	13-14	519
4- 5	593	14-15	515
5- 6	579	15-16	511
6- 7	567	16-17	507
7- 8	556	17-18	503
8- 9	547	18-19	499
9-10	539	19-20	475

Tabelle 2

Todesursachen in Preußen (nach Süßmilch)

Unter 10 000 Geburten starben an	1746	1750	1757
Totgeburten	414	431	308
an Convulsionen	1692	2038	1683
an Zähnen	635	877	752
an Pocken und Masern	888	876	1185
Mehrentheils Kinder	3629	4222	3933
Fieber	2312	1997	2569
Schwindsucht und Hectie	1806	1385	1220
Blutstürzungen	29	49	49

Zeigt die geographische Verteilung der ABO-Blutgruppen irgendwelche Beziehungen zur Geschichte und Geographie der großen Volksseuchen? Derartige Beziehungen bestehen offenbar tatsächlich.

3. Geographische Beziehungen zwischen Volksseuchen und ABO-Blutgruppen

Aus Gründen, die später deutlich werden sollen, betrachten wir vor allem die Pocken und die Pest.

a) *Die Pocken*. Obwohl der Name «Variola» offenbar erst bei einer um 570 n. Chr. in Frankreich und Italien herrschenden Epidemie durch Marius von Avenches verwendet wurde, so war die Krankheit selbst doch dem zur Zeit Trajans lebenden Arzt

Herodotus bekannt, und *Galen* berichtet über eine zur Zeit des *Antoninus Pius* (160–168) über das ganze römische Reich hingehende Epidemie.¹ Eine allerdings nicht ausreichend bewiesene Theorie hält die berühmte Pest in Athen zur Zeit des Peloponnesischen Krieges, der auch *Perikles* zum Opfer fiel, für eine Pockenepidemie.

Ein Zentrum hatte die Krankheit nach *Hirsch* auch in Afrika (Abessinien), und die Araber sollen sie um das Jahr 570 (im 2. Jahre der Belagerung Mekkas durch die Abessinier) von diesen erhalten haben. Wegen Fehlens einer genaueren Beschreibung ist allerdings auch hier die Diagnose nicht ganz sicher. *Lichtenstein* (1804); vgl. auch *Hirsch* (1881), fand bei den Kaffern viel Pockennarbige. Er schreibt wörtlich: «Alles, was ich darüber erfuhr, bestätigte immer mehr die Behauptung der Kaffer, daß diese Erkrankung in Afrika einheimisch sei. Zwar reicht die Geschichte dieses Volkes nicht weit in das Alterthum hinauf, aber alle die Verständigsten behaupten einmütig, das Übel habe schon so lange unter ihnen geheert, als ihr Volk bestehe.» Im übrigen sind die Angaben aus Afrika recht dürftig, was jedoch mit dem generellen Fehlen schriftlicher Überlieferungen in Zusammenhang stehen dürfte.

Jedenfalls sind in neuerer Zeit (vgl. Bericht des Bundesgesundheitsamtes zur Pockenschutzimpfung) die Pocken in Afrika sehr verbreitet, und es gibt auch nach Erfahrung anderer Fachleute Überlieferungen unter den Negern, wonach das schon seit sehr langer Zeit der Fall sein soll (*H. Kunert*, pers. Mitt.).

In Asien dagegen gehen Überlieferungen über die Pocken viele Jahrtausende zurück. Nach *Hawell* (zit. nach *Hirsch*) gab es in Indien den Tempeldienst einer Pockengottheit. Im Atho-Veda finden sich Angaben über diesen Tempeldienst und Gebete bei der damals schon geübten Inokulation. In China sind die Pocken nach *Moore* (zit. nach *Hirsch*) ebenfalls sehr alt; in der chinesischen Schrift «Herzenstraktat von den Blättern» ist als Zeit des ersten Auftretens die Tsche-U-Dynastie (1122–249 v. Chr.) genannt. Andere halten das erste Auftreten für die Zeit der Han-Dynastie (206 v. Chr. bis 220 n. Chr.) für belegt (alle Angaben nach *Hirsch*); *Findlay* (1939) gibt das Jahr 49 v. Chr. an: Während eines Krieges des Kaisers Chien Wu seien die Pocken von den Hunnen auf die Chinesen übertragen worden.

Die zahlreichen Mitteilungen über die Epidemien im Mittelalter können hier unerörtert bleiben. Jedenfalls scheinen sich die Fachleute darüber einig zu sein, daß die Pocken in der Alten Welt ein uraltes Heimatrecht haben und je nach den Verkehrsbedingungen freundlicher wie feindlicher Art immer wieder die Bevölkerung heimsuchten. Ihr eigentliches Zentrum vermutet man in Asien, besonders im Süden des Kontinentes, und wohl auch in Afrika.

In Amerika waren sie dagegen nach übereinstimmender Auffassung der Fachleute nicht heimisch, sondern wurden erst durch die Spanier eingeschleppt. Es brachen sofort verheerende Epidemien aus. Die erste Nachricht (nach *Hirsch*) gelangte aus dem Jahre 1507 auf uns; in Westindien sollen ganze Stämme ausgerottet worden sein. 1517 wurde Haiti betroffen, 1520 das mexikanische Festland. *Bernardo Diaz* schätzte die Zahl der Toten auf 3½ Millionen (nach *Hirsch*). Nach Peru scheint die Erkrankungswelle dem *Pizarro* vorausgeeilt zu sein und seinen Sieg erleichtert zu haben. Noch in diesem Jahrhundert waren die Pocken in weiten Teilen Südamerikas verbreitet.

Australien soll (nach *Hirsch*) bis 1838, Polynesien bis zur Entdeckung frei von Pocken gewesen sein.

b) *Die Pest*. Die Pest läßt sich nach *Hirsch* (1881) bis zum Ende des 2. oder zum Anfang

¹ Angaben nach *Hirsch*, 1881.

des 3. Jahrhunderts vor Christus zurückverfolgen. Gute Beschreibungen finden sich auch bei *Dioskorides* und *Posidonios* aus der Zeit um Christi Geburt herum aus Alexandrien und Libyen. Eine verheerende Epidemie trat zur Zeit Justinians (6. Jahrhundert) im ost- und weströmischen Reiche auf. Sie verbreitete sich um 542 von Unterägypten über Nordafrika, sowie über Palästina und Syrien nach Europa. Für 50 bis 60 Jahre herrschte sie als Pandemie. Im Mittelalter gab es zahlreiche «Pesten», bei denen im Einzelfall nicht immer sicher zu entscheiden ist, welche Seuche vorlag und ob es sich um eine echte Pest handelte. Ganz klar jedoch sehen wir bei der als «schwarzer Tod» bezeichneten Epidemie, die um 1348 ganz Europa verwüstete. Später zeigte die Pest immer wieder wechselnde Ausbrüche in Europa, bis sie im Laufe des 18. Jahrhunderts in Westeuropa seltener wurde. Sie fand sich zunächst weiterhin im Südosten, das heißt auf dem Balkan und vor allem in der Türkei.

Die genaue Herkunft der Pest ist nicht bekannt; die Fachleute scheinen sich jedoch darüber einig zu sein, daß sie in der Regel aus Asien, insbesondere aus dem Orient und der Türkei, in kleinerem Umfange auch aus Afrika (Ägypten!) eingeschleppt wurde.

Es bestanden im wesentlichen 5 endemische Pestherde (Nordwestabhang des Himalaja, östliche Mongolei, Südchina, Mesopotamien, Inneres von Afrika mit Ägypten; nach *Schloßberger im Kolle-Hetsch*).

Die große Mehrzahl der Pestepidemien betraf Fälle von Bubonenpest, die sehr verschieden schwer auftreten kann und deren Letalität sehr stark schwankt (die Angaben liegen zwischen 20 und 80%). Fälle von Lungenpest (Letalität bis zu 100%) sind dagegen wesentlich seltener gewesen.

Vergleicht man zunächst das Auftreten der Pest mit der Häufigkeit der Blutgruppe O, so stellt sich heraus: Das Gen O ist häufig in Bereichen, die gar nicht oder erst in der Neuzeit von der Pest heimgesucht wurden. Das gilt in ganz extremem Maße für die Indianer Amerikas, etwas abgeschwächt auch für die meisten Ureinwohner Australiens und Polynesiens sowie – mit einer Ausnahme – die Bewohner der Arktis einschließlich Nordsibiriens.

Innerhalb von Europa selbst (Übersicht bei *Mourant und Mitarbeitern*, Tafel 3) zeigt es sich häufig bei Bevölkerungen, die relativ isoliert gelebt haben (Iren; Isländer; Basken; Bewohner von Korsika und Sardinien; auf der Karte nicht enthalten: Die Walser in der Schweiz mit ihren schwer zugänglichen Einzelhöfen in den Hochtälern). Eine Vermehrung von O in Isolaten ist übrigens schon anderen Autoren aufgefallen. *Lahovary* (zitiert nach *Mourant* 1954) meint, «that selection in isolates tends towards increasing frequencies of group O». Daß diese europäischen Randgebiete durch Besiedlung mit einer einheitlichen Bevölkerung mit großer O-Häufigkeit entstanden sei, dagegen spricht, wie *Mourant* (1954) mit Recht betont, unter vielen anderen Argumenten die Verschiedenheit ihrer Rh-Genhäufigkeiten.

Dagegen drängt sich die Erklärung, diese Bevölkerungen seien auf Grund ihrer relativen Isolierung von den Seuchenzügen weniger betroffen worden, geradezu auf. Dieses Vorwiegen der Gruppe O in Isolaten war es auch, welches uns zum Ausgangspunkt unserer populationsgenetischen Er-

wägungen und der darauf basierenden Untersuchungen an Seuchenerregern wurde.

Betrachten wir nun umgekehrt die geographischen Bereiche, in denen das Gen *O* besonders selten ist, die «*O*-Löcher»! Abgesehen von einigen sehr kopfarmen Bevölkerungen sind hier vor allem die Minima in Indien, der Mongolei, dem Orient (Türkei) und Nordafrika (Unterägypten) bemerkenswert. Gerade diese Bereiche sind aber als uralte Pestzentren bekannt. Ein «Finger» von geringer *O*-Häufigkeit weist von Ägypten auf den Viktoria-See hin (*Mourant und Mitarbeiter*, 1958, Tafel 6); ein Gebiet, in dem *Robert Koch* ein endemisches Pestzentrum entdeckte.

Wir betrachten nun – anscheinend zunächst recht willkürlich – die Angaben über die Herkunft der Pocken in Vergleich zur Häufigkeit des Gens *A* in der alten Welt. Die Parallele ist nicht so augenfällig wie die zwischen *O* und der Pest. Immerhin ergeben sich jedoch auch hier interessante Beziehungen: So ist *A* vielfach gerade in den Bereichen relativ selten, von denen wir wissen, daß die Pocken dort besonders verheerend gehaust haben bzw. noch hausen. Das gilt besonders für Indien, Arabien und das tropische Afrika. Auch in Europa wird es im großen und ganzen von Westen nach Osten seltener. Dem entsprechen die Berichte aus dem 18. Jahrhundert über verheerendes Hausen in Rußland.

Ob die Seltenheit von *A* bei den Indianern Amerikas ebenfalls teilweise auf die oben erwähnten überaus starken Pockenepidemien nach der Eroberung durch die Spanier bezogen werden darf, bleibe dahingestellt. Wahrscheinlich vorkolumbianische Funde (Übersicht bei *Schiff und Boyd* 1942) zeigen ebenfalls ein Vorwiegen von *O* und eine Seltenheit von *A*: Unter insgesamt 205 Mumien gehören 183 zur Gruppe *O*, 4 zu *A*, 7 zu *B* und 2 zu *AB*. 9 konnten nicht bestimmt werden.

Als Drittes betrachten wir die Häufigkeit des Gens *B*. Sie weist ein auch in der bisherigen Literatur viel beachtetes Maximum in Asien (unter anderem Mongolei, China, Indien, Teile Rußlands) auf. Das sind ganz offenbar größtenteils diejenigen Bereiche, in denen sowohl die Pest, als auch die Pocken heimisch waren bzw. noch sind.

Sind diese geographischen Beziehungen rein zufällig, oder liegt ihnen eine tiefere biologische Gesetzmäßigkeit zugrunde? Gibt es Hinweise dafür, daß die natürliche Selektion durch Tod an den genannten oder an anderen Seuchen durch die Zugehörigkeit zu bestimmten Blutgruppen des ABO-Systems beeinflusst wird? Oder genauer gesagt: In welcher Weise können die ABO-Blutgruppen in die im Verlaufe von Infektionskrankheiten im Körper ablaufenden immunbiologischen Vorgänge eingreifen?

Zu diesem Problem wurden in unserem Arbeitskreis in zwei Richtungen

Untersuchungen angestellt: Durch Prüfung von Infektionserregern auf Blutgruppen-Spezifitäten und durch Forschen in der Literatur nach direkten Hinweisen für das Eingreifen der ABO-Blutgruppen in immunbiologische Vorgänge beim Menschen in Zusammenhang mit Infektionskrankheiten. Beide Gruppen von Untersuchungen erwiesen sich als erfolgreich. Zunächst zum ersten Problem:

4. Untersuchungen über ABO-Spezifitäten bei Krankheitserregern

Daß derartige Beziehungen (Antigengemeinschaften) bestehen können, ist schon seit einiger Zeit bekannt (Übersicht bei *Pettenkofer, Maassen und Bickerich* 1960).

So fand *Eisler* bereits 1930 in *Shigella dysenteriae* ein Kohlehydrat-Antigen, das enge Gemeinschaften mit der menschlichen Blutgruppensubstanz H aufwies. Der gleiche Autor fand 1931 unter anderem in *Salmonella paratyphi B* einen mit der Gruppe A gemeinsamen Antigenanteil. *Witebsky* wies 1935 in *Pneumokokkus Typ I* ein Polysaccharid-Antigen nach, das serologische Verwandtschaft zur Gruppe A zeigte. Dagegen zeigten *Tamiya, Hazato* und Mitarbeiter (1948) unter anderem in *Rickettsia prowazeki* und *Rickettsia mooseri* ein der Substanz B ähnliches Antigen. *Iseki* (1952) fand unter anderem ein der Substanz H ähnliches Antigen in *Salmonella poona* und *S. worthington*. Auch bei *E. coli* berichtete *Iseki* über blutgruppenähnliche Substanzen. So fand *Springer* in *E. coli* 0 86 sowie in *E. coli* Vi B-ähnliche Antigene. *Muschel* und Mitarbeiter fanden eine schwächere A-Aktivität unter anderem bei *Salmonella typhi* und einem Stamm von *E. coli*. Weitere Angaben bei *Pettenkofer, Maassen und Bickerich* (1960). Der eine von uns (H. J. P.) befaßte sich mit den Antigenen von *E. coli* 0 86. Bei Immunisierung bildeten A-Kaninchen Anti-B, Anti-A-Kaninchen Anti-A und Anti-B. Ähnlich wie *B. coli* 0 86 reagierten 14 weitere Stämme von *E. coli*, wenn auch die Reaktionen oft abgeschwächt waren. Die Untersuchungen führten zu der Schlußfolgerung, daß die Isoantikörper Anti-A und Anti-B beim Säugling erst nach Kontakt mit Antigenen aus *E. coli* gebildet werden.

Mit ähnlicher Methodik wurde nun auch *Pasteurella pestis* und die Pockenvaccine geprüft.

Pasteurella pestis, ein Stamm EV 76 von Prof. *K. F. Meyer*, San Francisco und ein Stamm EV vom Institut Pasteur aus Tananaribe auf Madagaskar wurde nach 5 Passagen über ParkermEDIUM auf ParkermEDIUM gezüchtet. Nach Abtötung der Keime bei 60°C und dreimaligem Waschen wurden sie für Immunisierungs- und Absorptionsversuche verwendet.

Pasteurella pestis ließ Anti-A und Anti-B aus Blutgruppentestseren in den Absorptionsversuchen unbeeinflusst. Die Pasteurellen absorbierten jedoch deutlich das Anti-H des *Laburnum-alpinum*-Extraktes.

5 Kaninchen vom Typ A¹ und 5 Kaninchen vom Typ Anti-A wurden mit hitzegetöteten *Pasteurella pestis* immunisiert, 6 Injektionen von je

¹ Gruppen von *Dölter*; zur Genetik, *Frisch und Krah*, 1941.

3 ml intravenös im Abstand von 3 Tagen, Aderlaß 5 Tage nach der letzten Injektion.

Die A-Kaninchen bildeten ein Anti-H vom Titer 1:32. Auch die Anti-A-Kaninchen bildeten ein gleich starkes Anti-H aus. Der Anti-A-Titer wurde durch die Immunisierung praktisch nicht beeinflusst.

Absorptionsversuche mit den Seren der so immunisierten A-Kaninchen zeigten, daß Erythrozyten der Gruppe O, wasserlösliche H-Substanz und die beiden Stämme von *Pasteurella pestis* den Antikörper absorbierten. Erythrozyten der Gruppe A, A₁, wasserlösliche A-Substanz, Leb-Substanz und Parkermedium reagierten mit dem Antikörper nicht.

Sinngemäß genauso reagierte der Antikörper in den Seren der Anti-A-Kaninchen. Das Anti-A dieser Tiere ließ sich an Erythrozyten der Gruppe A₁ und wasserlöslicher A-Substanz absorbieren. Es reagierte jedoch nicht mit *Pasteurella pestis*, H-Substanz und Parkermedium.

Pasteurella pestis enthält nach diesen Befunden also ein Antigen, das eine enge serologische Verwandtschaft zum menschlichen Blutgruppenantigen H aufweist.

Vaccine-Virus vom Stamm «Berlin» wurde nach 5 Passagen auf dem bebrüteten Hühnerei im Großversuch auf 200 Bruteiern gezüchtet. Nach Gewinnung der Membranen wurden diese homogenisiert. Das aktive Antigen hatte einen Virustiter von mindestens 10⁹. Anschließend wurde das Antigen bei 60°C inaktiviert.

Im direkten Absorptionsversuch mit menschlichen Blutgruppen-Testseren senkte das Vaccine-Virus den Anstieg-Titer schwach aber deutlich um zwei Stunden. Das Anti-H und Anti-B blieben unbeeinflusst.

Drei Kaninchen vom Typ Anti-A und vier Kaninchen vom Typ A wurden mit der Virussuspension 1:4 in 0,85prozentiger NaCl-Lösung verdünnt, immunisiert, und zwar 3 ml intravenös sechsmal im Abstand von drei Tagen, Aderlaß 5 Tage nach der letzten Injektion.

Die vier A-Kaninchen, die also selber A-Substanz besitzen und kein Anti-A ausbilden können, bildeten keine blutgruppenspezifischen Antikörper.

Die drei Anti-A-Kaninchen, deren Anti-A-Titer vor der Immunisierung 1:4 bis 1:8 betragen hatte, bildeten ein Anti-A gleichmäßig vom Titer 1:256 und sehr starker Reaktionsform. Anti-H oder Anti-B wurde nicht gebildet. Der Titer gegen Hammel-Erythrozyten betrug gleichmäßig vor und nach der Immunisierung 1:32. Der gebildete Antikörper ist also kein Anti-Forssmann.

Absorptionsversuche zeigen, daß der nach der Immunisierung mit Vaccine-Virus gebildete Antikörper tatsächlich Anti-A ist. Der Antikörper

ließ sich an Erythrocytensediment A_1 , Vaccine-Virus sowie an wasserlösliche A-Substanz aus menschlichem Sekretoren-Speichel und an wasserlösliche A-Substanz aus Schweinemagen absorbieren. Unbeimpfte Eihaut, die im übrigen wie die zum Immunisieren verwendete Suspension behandelt war, reagierte mit dem Anti-A der Kaninchen nicht.

Vaccine-Virus enthält nach diesen Befunden ein Antigen, das mit dem Antigen der Blutgruppe A weitgehend identisch ist. Man darf rückschließen, daß auch Variola-Virus dieses Antigen besitzt.

Diese Ergebnisse legen nun einen Eingriff des ABO-Systems in die immunologischen Vorgänge bei Pocken wie bei der Pest sehr nahe. Betrachten wir zunächst die Pocken: Da das Virus A-Spezifität aufweist, besteht also offenbar die Möglichkeit, daß es während des Stadiums der Virämie teilweise durch das bei Patienten der Gruppe B und O im Blut vorhandene Anti-A angegriffen wird. Demnach muß man erwarten, daß die Pocken-Infektion bei diesen Personen im Durchschnitt milder verläuft als bei Trägern der Gruppen A und AB, deren Serum kein Anti-A enthält. Daraus würde ein Selektionsnachteil des Gens *A* resultieren.

Umgekehrt bei der Pest. Die Pestbakterien enthalten H-Spezifität. Infolgedessen ist anzunehmen, daß bei Patienten, die selbst wenig oder kein H-Antigen besitzen (Gruppen A, B, besonders AB), relativ leicht die Bildung eines Anti-H ausgelöst wird. Bei vielen Patienten der Gruppe A_1 und bei den meisten der Gruppe A_1B ist Anti-H natürlicherweise nachweisbar. Dieses Anti-H kann dann die Pestbakterien wenigstens teilweise angreifen und so zu einer Senkung der Letalität beitragen. Dagegen kann bei Patienten, die selbst viel H-Antigen besitzen – also vor allem Patienten der Gruppe O –, kein Anti-H induziert werden bzw. die durch die Pestbazillen induzierten Antikörper werden teilweise durch das im Gewebe und im Blut vorhandene H-Antigen gebunden. Die Patienten der Blutgruppe O dürften demnach einen Selektionsnachteil besitzen; bei ihnen dürfte die Pest schwerer verlaufen.

Ergänzend sei erwähnt, daß entsprechende Untersuchungen an *Vibrio cholerae* negativ verliefen.

5. Untersuchungen über den Eingriff der ABO-Blutgruppen in immunologische Vorgänge beim Menschen selbst

Die oben genannten Versuche geben zwar Hinweise für einen Eingriff des ABO-Systems in die immunbiologischen Vorgänge beim Menschen. Sie beweisen einen solchen Eingriff jedoch noch nicht. Untersuchungen am Menschen über den Verlauf der Pest und der Pocken in Abhängigkeit von

den ABO-Blutgruppen liegen unseres Wissens noch nicht vor. Sie erscheinen dringend erforderlich. Bei einer anderen Infektionskrankheit jedoch liegen darartige Untersuchungen aus früherer Zeit in sehr großem Umfange vor. Wir meinen das Verhalten der WaR im Verlaufe der Lues.

Nur wurden die Befunde bisher teils wenig beachtet oder wohl auch als unzuverlässig angesehen, teils sogar ganz vergessen. Das dürfte mit darauf zurückzuführen sein, daß die publizierten Daten noch nie mit modernen statistischen Methoden analysiert wurden. Das sei an dieser Stelle nachgeholt.

Tabellen 3a und b

Vergleich der relativen Blutgruppenhäufigkeit zwischen WaR-positiven und WaR-negativen Bluten nach antiluischer Behandlung

a

Autor	Anzahl der behandelten Fälle	WaR-positiv				WaR-negativ			
		A	B	O	AB	A	B	O	AB
<i>Amzel und Halber</i> (1924)	1425	258	155	135	62	286	159	312	58
<i>Straszynski</i> (1825)	618	77	54	48	27	144	91	142	35
<i>Karnauchowa und Firjukowa</i> (1926; zit. n. <i>Hirszfeld</i> , 1928)	1540 3583	297	245	213	61	235	210	229	50

b

	X	χ^2	χ^2 Heterog.	P Heterog.
A : O	1,65	34,651	5,318	0,022
B : O	1,63	28,210	8,419	0,015
AB : O	1,89	22,538	4,949	0,08
A+B+AB : O	1,67	45,514	9,542	0,008

Zahlreiche Autoren haben sich in den Jahren 1924–1928 mit den möglichen Beziehungen zwischen den ABO-Blutgruppen und der Lues befaßt (*Amzel und Halber* 1925; *Gundel* 1927; *Leveringhaus* 1927; *Grötschel* 1927; *Schütz und Wöhlisch* 1924; *Klörekorn und Simon* 1927; *Diamantopoulos* 1928; *Karnauchowa und Firjukowa* 1926). Dabei stellten sich bald zwei wesentliche Befunde heraus: Es bestand keine Abhängigkeit zwischen Lues-Anfälligkeit bzw. Wassermann-Reaktion (vor einer Therapie) und ABO-System; aber nach einer antiluischen Therapie werden Lues-Patienten der Blutgruppe O eher Wassermann-negativ als Patienten der anderen Blut-

gruppen. Die Unabhängigkeit der Erkrankung an sich bzw. der diagnostischen WaR wird praktisch übereinstimmend von allen Autoren bestätigt. Wir haben das große Material von *Gundel* (1927) nachgerechnet. Von 16 021 Blutproben waren 2665 WaR-positiv. Das Verhältnis A+B+AB:O bei WaR-positiven Patienten zu den WaR-negativen Kontrollen (Woolfsche Methode) war $x = 0,975$, unter WaR-positiven sind demnach die Träger der Blutgruppen A, B und AB gegenüber denen der Gruppe O nicht häufiger. Ein anderes größeres Untersuchungsgut von *Amzel und Halber* (1925) über Patienten mit luischer Anamnese, die zur Wassermann-Reaktion geschickt werden sollten, umfaßt 1736 Patienten. Auch hier zeigte sich keine Bevorzugung einer bestimmten Blutgruppe. Der A+B+AB:O-Vergleich ergab einen x -Wert (relative Häufigkeit) von 1,035.

Enthielt dagegen das Untersuchungsgut behandelte Lues-Fälle (zum Beispiel bei *Wiechmann und Paal* 1926), so zeigte sich ein höherer Prozentsatz an WaR-positiven unter den Patienten der Gruppen A, B und AB gegenüber denen der Gruppe O. Noch deutlicher kam eine Differenz zum Ausdruck, wenn die Blutgruppenverteilung nur unter behandelten Lues-Fällen in Abhängigkeit von der Wassermann-Reaktion geprüft wurde (*Amzel und Halber* 1925; *Straszynski* 1926; *Kiss* 1928; *Klövekorn und Simon* 1927; *Karnauchowa und Firjukowa* 1926). Von allen Autoren wurde festgestellt, daß unter der antiluischen Behandlung die Wassermann-Reaktion bei Patienten der Blutgruppe O eher negativ wird als bei denen der anderen Blutgruppen. Die drei größten Stichproben haben wir zusammengefaßt (*Amzel und Halber*, *Straszynski*, *Karnauchowa und Firjukowa*. Das russische Original dieser letzten Arbeit war uns leider nicht zugänglich. Die Unterlagen stammen aus dem ausführlichen Zitat von *Hirszfeld* 1928). In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Vergleiche (nach *Woolfs* Methode) A:O, B:O, AB:O und A+B+AB:O zwischen WaR-positiven und WaR-negativen Bluten dargestellt. Danach haben im Durchschnitt Patienten der Blutgruppen A, B und AB eine um 67% höhere Chance, nach einer antiluischen Behandlung weiterhin WaR-positiv zu bleiben, als Patienten der Blutgruppe O. Das Ergebnis ist hoch signifikant. Die Heterogenität zwischen den einzelnen Stichproben ist relativ hoch, die Ursache dafür ist in der unterschiedlichen Intensität der Behandlung der Patienten zu suchen. Das Material von *Karnauchowa und Firjukowa* umfaßt nämlich unvollständig behandelte und gut behandelte Lues-Fälle. Um eine möglichst große Stichprobe zu erhalten, haben wir beide Gruppen zusammengefaßt. Für die gut behandelten allein beträgt jedoch die relative Häufigkeit im Material dieser Autoren im A:O-Vergleich bereits 1,51, gegenüber 1,36 im entsprechenden Vergleich der unvollständig behandelten Fälle.

Auf der anderen Seite lauten die x -Werte in dem wohl am intensivsten behandelten Material von Amzel und Halber (1425 Fälle) x (A:O) = 2,08; x (B:O) = 2,253; x (AB:O) = 2,47. *Das sind die höchsten an großem Material gesicherten Werte, die bisher in der Beziehung zwischen Blutgruppen und Krankheiten aufgefunden wurden.*

Wurden die WaR-positiven Reaktionen (nach antiluischer Therapie) nicht mit den WaR-negativen verglichen, sondern die normale Blutgruppenverteilung in der betreffenden Bevölkerung als Kontrolle verwendet, ergab sich ein gleiches Bild wie oben, nämlich eine Verminderung der O-Patienten gegenüber denen der anderen Blutgruppen.

Das Gesamtergebnis besagt also, daß die Lues-Erkrankungen an sich keine Korrelation zum ABO-System aufweisen, daß aber eine ABO-Abhängigkeit in dem Verhalten der Wassermann-Reaktion nach einer antiluischen Behandlung besteht. Die ABO-Korrelation steigt mit zunehmender Behandlungsintensität.

Zunächst würde man annehmen, daß diese relativ hohe Korrelation sekundär durch den Mechanismus der Wassermannschen Reaktion bedingt sei, daß etwa die verwendeten Antigene (Lues-Antigen, Hammelblutkörperchen) in eine Reaktion mit den Isoagglutininen der zu untersuchenden Seren treten, wobei eine direkte hämolysierende Wirkung auf die Hammelblutkörperchen oder aber im Gegenteil ein Hämolyseschutz durch Sensibilisierung der Blutkörperchen denkbar wäre. Die Möglichkeit eines Artefaktes schließt aber aus, da die ABO-Abhängigkeit der Wa-Reaktion nicht grundsätzlich vorhanden ist, sondern nur nach Behandlung der Patienten auftritt. Daraus läßt sich nur folgern, daß entweder während der antiluischen Behandlung bestimmte Stoffe entstehen, welche die WaR im Sinne eines Artefaktes beeinflussen können, oder aber daß tatsächlich eine krankheitsspezifische Reaktion, welche sich in der WaR ausdrücken kann, von der ABO-Zugehörigkeit des Patienten abhängig ist. Gundel erwähnt, daß in seinem Material die Sachs-Georgi-Reaktion gleiche ABO-Abhängigkeit zeigte wie die Wassermann-Reaktion.

Es zeigt sich also, daß Patienten mit Gruppe O zwar bei entsprechender Infektionsgelegenheit genau so leicht an Lues erkranken wie Patienten der übrigen Blutgruppen, daß sie aber eine ungleich höhere Chance haben, nach spezifischer Behandlung seronegativ zu werden, das heißt, daß die Krankheit bei ihnen wesentlich leichter in ein inaktives Stadium übergeht.

Wir pflegen an sich ältere Untersuchungen über Beziehungen zwischen Blutgruppen und Krankheiten mit Skepsis zu betrachten: Meist wurde nicht die genügende Sorgfalt bei der Auswahl der Kontrollserien gewahrt. Dieses Argument trifft jedoch im vorliegenden Fall nicht zu. Als Kontroll-

serie für die hier allein entscheidenden Fälle mit therapie-resistenter Sero-reaktion dienen die nach der Behandlung negativ werdenden Fälle, die mit genau der gleichen Methodik untersucht wurden.

Dieses Ergebnis legt uns die Deutung sehr nahe, daß Wechselbeziehungen zwischen ABO-Blutgruppen und immunologischen Vorgängen bei Infektionskrankheiten vorkommen, und daß sie einen erheblichen Umfang erreichen können.

Es ist nicht unmöglich, daß diese Beziehung auch bei der Lues durch serologische Verwandtschaft des Erregers hervorgerufen wird. Aus nahe-liegenden technischen Gründen (der Lues-Erreger, das *Treponema pallidum*, läßt sich nicht in Kultur halten) konnte diese Frage noch nicht serologisch nachgeprüft werden.

Neben dieser Erklärungsmöglichkeit ist jedoch noch eine zweite, gerade für den Verlauf einer derartigen eminent chronischen Infektionskrankheit nicht unwahrscheinliche Deutung denkbar. Das ist die Beteiligung gewebs-immunologischer Vorgänge. Hier ordnen sich die Befunde bei der Lues zwangslos in Vorstellungen ein, die der eine von uns über die möglichen Ursachen der Korrelation von Gruppe A und bestimmten Ca.-Formen einerseits, von Gruppe O und der Ulcuserkrankung auf der anderen Seite entwickelte (*Helmbold* 1959). Diese Vorstellungen seien hier kurz referiert: Nach allgemeiner Auffassung (Lit. bei *Helmbold* 1959) verläuft die Entstehung des klinischen Karzinoms in zwei Phasen.

1. Einer Initialphase, in der infolge geeigneter Reize aus Normalzellen Krebszellen werden, und
2. einer darauf folgenden Entwicklungsphase, die sich nicht an die Initialphase anzuschließen braucht, sondern durch eine mehr oder weniger lange Latenzzeit von ihr getrennt sein oder auch ganz ausfallen kann.

Zahlreiche neuere Untersuchungen lassen keinen Zweifel mehr darüber, daß unter den Faktoren, die das Eintreten der 2. Phase (Entwicklungsphase) beeinflussen, immunbiologische Reaktionen eine wesentliche Rolle spielen. Dabei ist sowohl die Hemmung des Tumorwachstums und Zerstörung von Tumorzellen durch humorale und zellgebundene Antikörper, als auch die klinische Bedeutung autoimmunologischer Prozesse (Hämolytische Anämien; Kollagenkrankheiten usw.) bewiesen.

Auf diesen Tatsachen fußend diskutierte *W. Helmbold* die folgende Hypothese für den Zusammenhang von Gruppe A und Ca.:

«Die in der Initialphase entstandenen Carcinomzellen unterscheiden sich von den homologen Normalzellen durch geänderten Stoffwechsel und verschiedenes Wachstum. Abweichend von den Normalzellen ergeben sich andere Konzentrationen und Strukturen

der Proteine, wahrscheinlich auch der Nukleinsäuren und Mucopolysaccharide. Infolgedessen tritt eine Verschiebung des Antigenspektrums der Ca.-Zellen gegenüber den Normalzellen auf... Der Antigenkomplex der Carcinomzellen führt zu einer Autoimmunisierung im Sinne einer normalen Abwehrreaktion des Organismus...

In diesen Mechanismus der Carcinom-Abwehr kann sich das ABO-System einschalten und den Erfolg dieser Abwehrreaktion beeinflussen. Bei Personen der Blutgruppe A enthalten die Carcinomzellen auch A- (oder Teil-A-) Antigen, gemäß dem A-Gehalt des Grundgewebes.» Durch die Ca.-Zellen stimuliert treten Antikörper auf, die ihrerseits Anti-A- oder Teil-A-Spezifität aufweisen. Diese Antikörper gelangen jedoch nicht oder nur zum Teil zur cytotoxischen Wirkung an den Ca.-Zellen, da sie bereits im Kreislauf oder im Gewebe von der dort vorhandenen A-Substanz blockiert werden. Ein Abwehrmechanismus ist dadurch geschwächt oder fällt aus. – Eine wesentliche Bedeutung dieses Mechanismus kann nur im Initialstadium erwartet werden.

Der gleiche immunbiologische Grundvorgang erklärt auch die Korrelation zwischen Ulcus pepticum und Gruppe O: Morphologie und Histologie des Ulcus lassen sich nach *Kämmerer* (1954) mit der Vorstellung einer anaphylaktischen Reaktion vom Arthus-Typ vereinbaren. Trifft diese Auffassung zu, dann kann das ABO-System auf folgendem Wege in die Ulcus-Genese eingreifen: Die Gewebsschädigung (Stoffwechselstörung; beginnende Nekrose) hat eine Änderung des Antigen-Aufbaues zur Folge. Es kommt deshalb zur Antikörper-Bildung. Diese Antikörper werden bei Gruppe A wenigstens teilweise blockiert durch die im Blut, in Geweben usw. vorhandenen A-Antigene. Bei Gruppe O können sie jedoch ihre Wirkung am Ort der Primärschädigung frei entfalten; es entsteht eine hyperergische Entzündung vom Arthus-Typ: das klinische Ulcus.

Für die Einzelheiten der Theorie, die Tatsachen, auf denen sie beruht, und die Möglichkeiten, sie im einzelnen zu beweisen, vergleiche *Helmbold* (1959). Hier sei nur das Grundprinzip festgehalten: Starke Antikörper-Wirkung am Ort des Antigens bei Gruppe O, schwache Antikörper-Wirkung bei Gruppe A durch (teilweise) Blockierung von Antikörpern gegen Antigene, die A-Spezifität oder A-Teilspezifität enthalten.

Läßt sich dieses Prinzip auf das biologische Geschehen im Verlauf von chronischen Infektionskrankheiten wie der Lues anwenden? Dazu müßte man voraussetzen, daß der Antigenreiz, der im Laufe einer derartigen Infektionskrankheit zur Antikörper-Bildung führt, nicht nur von den Erregern allein, sondern auch von körpereigenen Zerfallsprodukten ausgeht, deren Entstehung durch die Erreger ausgelöst wurde. Dafür gibt es aber experimentelle Hinweise (vergleiche *Doerr* 1942). *Roessle* (zitiert nach *Doerr*) spricht von einem «fortzeugenden Gebären der Entzündungsreize». Ein Hinweis dafür, daß die Beziehungen zwischen Lues und ABO-System weniger direkt von der Antigenität der Spirochäte als vielmehr von den durch sie bedingten Gewebsveränderungen abhängen, mag sich daraus ergeben, daß gerade die Wassermann-Reaktion als Indikator solcher Beziehungen zu positiven Ergebnissen führte. Nach heute allgemeiner Auffassung handelt es sich bei dem Wassermann-Antigen nicht um ein für die Spirochäte spezifisches Antigen. Wir halten es durchaus für möglich, daß sich hier prinzipiell Unterschiede zwischen den biologischen Selektions-

mechanismen bei der Lues und den beiden anderen genannten Seuchen, Pest und Pocken, abzeichnen. Eine ausführliche Bearbeitung fand das Zusammenwirken exogener und endogener Faktoren bei der Entstehung der Infektionsimmunität durch *Berdel und Mitarbeiter* (zusammenfassendes Referat bei *Schmidt* 1955–1957) am Beispiel der Tuberkulose.

Genau in der durch eine solche Auffassung vorausgesagten Richtung – stärkere Antikörper-Wirkung bei Gruppe O – liegt jedoch das Ergebnis bei der Lues. Natürlich ist die Hypothese damit nicht bewiesen; hier soll sie nur ausdrücklich zur Diskussion gestellt werden; denn eine Nachprüfung auch bei anderen Infektionskrankheiten, so bei der Tuberkulose, müßte möglich sein.

6. Diskussion

In dieser Arbeit wird die Hypothese aufgestellt, das ABO-System greife in verschiedener Weise in die immunbiologischen Vorgänge ein, die den Verlauf einiger häufiger Infektionskrankheiten bedingen, und die Verteilung der ABO-Blutgruppen in den Bevölkerungen der Welt sei durch unterschiedliche Reaktion der Träger verschiedener Blutgruppen auf die betreffenden Erreger wesentlich mitbedingt.

Diese Wechselwirkung zwischen Erregern und ABO-Blutgruppen des Menschen kann offenbar zunächst dadurch zustande kommen, daß einige Erreger selbst blutgruppenspezifische Antigen- oder Teilantigenprofile enthalten. Speziell in dieser Richtung ausgeführte Untersuchungen zeigten, daß der Pestbazillus offenbar H-Antigen, das Pockenvirus dagegen A-Antigen enthält, da sich durch Immunisierung von Kaninchen mit *Pasteurella pestis* ein spezifisches Anti-H, durch Immunisierung mit Pocken dagegen ein starkes, spezifisches Anti-A gewinnen läßt. Aus diesen Ergebnissen läßt sich die Vermutung ableiten, Träger der Blutgruppe O, die kein Anti-H bilden können, wiesen gegenüber der Pest einen Selektionsnachteil auf, während Träger der Gruppe A, die kein Anti-A im Serum haben, den Pocken gegenüber im Nachteil sind. Vergleicht man die geographische Verteilung der Pest mit der Gruppe O und die Verteilung der Pocken mit der Gruppe A, dann erhält man Beziehungen, die im wesentlichen mit dieser Vermutung übereinstimmen. Die Übereinstimmung ist im ganzen besser für die Pest und Gruppe O als für die Pocken und Gruppe A. In Zentral-, Ost- und Südasien, wo beide Krankheiten ein Zentrum hatten, sind offenbar die Gruppen O und A zugunsten von B benachteiligt; denn B weist dort ein Maximum auf.

Die Frage ist nun: Erklären Pest und Pocken bereits die gesamte ABO-Verteilung wenigstens in großen Zügen? Das ist offenbar nicht der Fall.

Darüber belehrt uns eine Betrachtung der Bevölkerung, die bis vor wenigen Jahrhunderten so stark vom Weltverkehr abgeschnitten waren, daß sie mit keiner dieser beiden Seuchen in Berührung kamen. Wie uns ein Blick auf die Karte (zum Beispiel *Mourant und Mitarbeiter* 1958, Karte 6) lehrt, ist in diesen Bevölkerungen in der Regel das Gen *O* besonders häufig. Man beachte etwa die Indianer Amerikas, die meisten Eskimos, Nordsibirien, die meisten Australier und Polynesier! – Die Regel ist jedoch nicht ohne Ausnahmen. So haben die Schwarzfuß-Indianer eine sehr hohe *A*-Häufigkeit, und entsprechende Gruppen gibt es auch bei den Australiern, an der Ostküste Grönlands und in Nordnorwegen.

Die Regel wie die Ausnahme werden jedoch sehr leicht erklärlich, wenn man annimmt, daß in Abwesenheit von Seuchen die ABO-Häufigkeit durch vorgeburtliche Selektion infolge von Mutter-Kind-Unverträglichkeit im wesentlichen bestimmt werden. Nach übereinstimmenden Untersuchungen (*T. E. Reed* 1956; *Matsunaga* 1956, 1959; *Matsunaga und Itoh* 1958) richtet sich diese Selektion ganz vorwiegend, wenn nicht ausschließlich gegen *AO*- und *BO*-Kinder von *O*-Müttern. Wie wir jedoch in der ersten Mitteilung (*Vogel und Strobel* 1960) darstellten, besteht in diesem Falle ein labiles Gleichgewicht bei $\hat{r} = 0,5$, das heißt bei einem Ausgangswert $r > 0,5$ führt diese Selektion zu einer Vermehrung des Gens *O*, bei einem Ausgangswert $r < 0,5$ dagegen zu einer Verminderung von *O* zugunsten von *A* und *B*. Da r fast allgemein $> 0,5$ ist, muß man somit einen Selektionsvorteil von *O* in Abwesenheit anderer Selektionsmechanismen außer der Mutter-Kind-Unverträglichkeit in der Regel annehmen. Diese Regel hat jedoch Ausnahmen. Solche Ausnahmen treten dann auf, wenn aus irgendwelchen Gründen $r < 0,5$ wird. Dann beginnt nämlich die Selektion durch Mutter-Kind-Unverträglichkeit zuungunsten von *O* zu wirken: – es kommt zu einer Vermehrung von *A* (und eventuell *B*) auf Kosten von *O*. Es ist durchaus möglich, daß *A*-«Herde» in Gebieten mit allgemein großer *O*-Häufigkeit (zum Beispiel Schwarzfuß-Indianer; bestimmte Gruppen von australischen Ureinwohnern) auf diesem Wege erklärbar sind. In Bevölkerungen mit geringer Kopfzahl kann es zum Beispiel durchaus sein, daß r einmal durch Zufallswirkungen (genetic drift) der Selektion entgegen unter 0,5 gedrückt wird, was dann zu einer Umkehrung in der Richtung der Selektion führt.

Eine Sonderstellung in der Häufigkeit von *O* nehmen die Indianer von Süd- und Mittelamerika ein. Hier beträgt die Häufigkeit von *O* 95–100%. Daß sie selektionsbedingt ist, wird nicht nur durch die enge Verwandtschaft mit den Völkern Asiens nahegelegt, deren Blutgruppenverteilung ganz anders ist; – noch wichtiger erscheint uns in diesem Zusammenhang die Untersuchung von *Boyd* (1959) an Resten urzeitlicher Südamerikaner:

Während man bei den meisten von ihnen Gruppe O oder – seltener – A findet (vergleiche Seite 274), wurde bei einigen, unter anderem aus Peru, bei einer Beobachtung aus Texas und zwei aus Coahuila (Mexiko) die Gruppe B gefunden, die bei rezenten Indianern ganz (oder fast ganz) fehlt. Die beiden letztgenannten Fälle sind nach der C^{14} -Datierung eindeutig präkolumbianisch und wahrscheinlich zirka 8000 Jahre alt.

Es erhebt sich die Frage, ob der oben genannte Vorteil der Gruppe O durch Mutter-Kind-Inkompatibilität ausreicht, um das fast völlige Vordominieren von O bei den Indianern zu erklären. Das könnte der Fall sein, wenn man an die begründete Vermutung *Matsunagas* (1959) denkt, daß schwere körperliche Belastung und primitive Lebensweise die Gefahr für Aborte bei Mutter-Kind-Unverträglichkeit erhöhen könne. (Auch *Helmbold und Prokop* 1958 kamen anhand ihres besonderen Berliner Materials zu dem Schluß, daß eine potentielle Inkompatibilität unter ungünstigen Lebensbedingungen der Mutter eher zur tatsächlichen führt als unter normalen Bedingungen). Immerhin haben die indianischen Kulturen das Rad nicht gekannt; die meisten Lasten mußten getragen werden.

Neben dieser Selektion durch Mutter-Kind-Unverträglichkeit ist jedoch auch an eine in gleicher Richtung gehende Selektion durch die in Amerika heimischen Infektionskrankheiten zu denken. Hier sei an das oben für die Lues Gesagte erinnert: Die immunbiologische Abwehr ist bei Gruppe O offenbar besonders stark. Nun gibt es aber sehr deutliche Hinweise darauf, daß die Lues durch die ersten spanischen Entdecker (angeblich durch die Mannschaften des Kolumbus) von Mittelamerika nach Europa gebracht worden ist (*Bloch* 1901). Dort löste sie sofort eine schwere, von Spanien aus ganz Europa überziehende Epidemie aus, von deren Schrecken die Chroniken noch heute berichten. (Für genauere Angaben über diese Epidemie vergleiche *Hirsch* 1881.) Die These *Blochs* von der Herkunft der Lues aus Amerika wurde zwar bestritten; jedoch wirken die Gegenargumente unter anderem *Stickers* (1932) – zum Beispiel alte, verschieden deutbare Arztberichte aus Europa oder die «konnatal-luische Sattelnase» des *Sokrates* usw. – nicht sehr überzeugend, und das nicht nur unserer Meinung nach, sondern nach der anderer Autoren (unter anderem *Schloßberger* im *Kollektionsheft* 1952). *Schloßberger und Eckart* (1952) stellen die Herkunft der Lues aus Amerika als feststehende Tatsache hin.

Hier sei ein zusätzliches, unseres Wissens bisher wenig beachtetes genetisches Argument für die Herkunft des *Treponema pallidum* aus der Neuen Welt angeführt: Es gibt mindestens zwei weitere Spirochäten-Erkrankungen, deren Erreger biologisch dem *Treponema pallidum* nahe verwandt sind. Die eine ist der Erreger der Frambösie, das *Treponema pertenue* (Castellani;

Einzelheiten bei *Schloßberger im Kolle-Hetsch* 1952). Nun ist man sich aber offenbar darüber einig, daß die Frambösie bei der Bevölkerung Amerikas zur Zeit der Entdeckung schon heimisch war. Die erste Mitteilung scheint um 1525 aus dem tropischen Südamerika gekommen zu sein (*Oviedo y Valdez*, zitiert nach *Schloßberger im Kolle-Hetsch*).

Die dritte Spirochäte, die hier genannt werden muß, ist das *Treponema carateum* (*Spirochaeta herrejoni*), der Erreger des Mal de Pinto. Dieses *Treponema* ist ebenfalls dem *Treponema pallidum* morphologisch wie physiologisch sehr ähnlich. Das Mal de Pinto scheint aber bisher überhaupt nur in Amerika (unter anderem Mexiko; Venezuela; Kolumbien) beobachtet worden zu sein.

Es liegt sehr nahe, eine gemeinsame Herkunft dieser Spirochäten zu vermuten; die Unterschiede können durch wenige Mutationsschritte bedingt sein.

Gegen eine stärkere selektionistische Bedeutung dieser Spirochäten-erkrankungen in der Urbevölkerung Amerikas spricht, daß mindestens viele Indianerstämme offenbar, bevor sie mit Weißen in Berührung kamen, von der Lues frei waren (*Sticker*). Die hohe O-Häufigkeit in Amerika ist unter der hier diskutierten Hypothese auch ohne sie erklärbar.

Gerade die statistisch gesicherten Ergebnisse bei der Lues sollten uns jedoch veranlassen, unsere Betrachtungen nicht auf die oben genannten Seuchen zu beschränken, sondern weitere Infektionskrankheiten in die Untersuchung einzubeziehen, zum Beispiel die Tuberkulose. Dabei wird man auf Grund der hier entwickelten Vorstellungen nicht so sehr den primären Befall, sondern den Verlauf und das immunbiologische Geschehen beachten müssen. Vor allem vor zirka 20 bis 40 Jahren wurden schon zahlreiche, in dieser Richtung liegende Untersuchungen veröffentlicht. (Übersichten bei *Hirszfeld* 1928; *Steffan* 1932). Aus verschiedenen methodologischen Gründen, nicht nur wegen der meist viel zu geringen Zahl untersuchter Individuen, halten sie einer Kritik nicht stand, und deshalb sei auf eine ins einzelne gehende Besprechung an dieser Stelle verzichtet. Man sollte jedoch diese alten Arbeiten noch einmal sorgfältig auf Hinweise prüfen.

Einige Bemerkungen zur theoretischen Populationsgenetik seien gestattet: Wie wir sahen, besitzt die Gruppe B offenbar in denjenigen Bereichen einen Selektionsvorteil, in denen eine Selektion gegen O durch die Pest, eine Selektion gegen A durch die Pocken besteht. Eine der wichtigsten noch offenen Fragen lautet: Besitzt B unter anderen Umständen einen Nachteil gegenüber A und O, der seine Seltenheit erklärt? Daß ein solcher Nachteil vorhanden ist, darauf scheint der oben referierte Befund *Boyd*s hinzudeuten, wonach in sehr alten präkolumbianischen Menschenresten

Amerikas B wenigstens einige Male gefunden wurde, welches seither verloren ging. Welcher Art dieser Nachteil sein könnte, dafür fehlen bisher die Hinweise.

Dann zur Frage: Befindet sich die Bevölkerung der Welt bezüglich der ABO-Genhäufigkeiten im genetischen Gleichgewicht? Die Antwort muß lauten: Sie befindet sich nicht im Gleichgewicht. Die Selektionsbedingungen haben sich, gerade was die Volksseuchen betrifft, so radikal geändert, und andere Selektionsmechanismen sind in den Vordergrund getreten, daß in Zukunft Änderungen der ABO-Genhäufigkeiten zu erwarten sind.

Noch eine weitere Frage ist berechtigt: Befand sich die Menschheit bezüglich der ABO-Blutgruppen im Gleichgewicht, bevor der große Hygiene-Umschwung der letzten 200 Jahre einsetzte?

In der Populationsgenetik unterscheidet man stabile, semistabile, labile und neutrale Gleichgewichte. Nach allgemeiner Ansicht kann ein genetischer Polymorphismus bei häufigen Merkmalen vor allem dann über längere Zeit bestehen bleiben, wenn ein stabiles Gleichgewicht besteht und wenn er zum balancierten Polymorphismus wird; etwa indem die Heterozygoten einen Selektionsvorteil haben, durch den der Selektionsnachteil der Homozygoten ausgeglichen wird. Das klassische Beispiel beim Menschen ist das Sichelzellan (vergleiche oben). Bei den ABO-Blutgruppen findet sich bisher kein befriedigender Hinweis auf die Möglichkeit eines stabilen Gleichgewichtes. Nehmen wir an, daß ohne zusätzliche Einwirkung von Infektionskrankheiten die natürliche Selektion auf Grund von Mutter-Kind-Inkompatibilität gegen AO- und BO-Kinder von O-Müttern wirkt, dann ergibt sich (entsprechend den Ergebnissen von Haldane 1942 für die Rh-Faktoren) ein labiles Gleichgewicht (vergleiche oben). Daraus folgt, daß diese Selektion praktisch immer zu einer Vermehrung von O auf Kosten von A und B oder zu einer Vermehrung von A und B auf Kosten von O führen muß.

In Gebieten, in denen sich dieses Modell (Nr. 2 nach Vogel und Strobel) mit einer Selektion gegen O verbindet (Modell 5), ist ebenfalls nur ein labiles Gleichgewicht möglich, und das auch nur, wenn s_2 (Selektion gegen Gruppe O) $< 0,5 s_1$ (Selektion gegen AO- und BO-Kinder von O-Müttern). Der Wert läge bei $\hat{r} > 0,5$. Ist $s_2 > 0,5 s_1$, dann vermindert sich O monoton gegenüber den anderen Blutgruppen.

Eine zusätzliche Selektion s_2 gegen A und AB führt überhaupt nicht zu einem Gleichgewicht (Modell 6). Eine Selektion gegen O und A gemeinsam führt in aller Regel zu einer Verminderung der beiden Gene zugunsten von B.

Daraus folgt, daß – bei Annahme eines Zusammenwirkens dieser drei Selektionsmodelle – kein stabiles genetisches Gleichgewicht anzunehmen ist. Da das Einspielen eines solchen Gleichgewichtes sehr viele Generationen

in Anspruch zu nehmen pflegt, wäre es im vorliegenden Fall selbst dann unwahrscheinlich, wenn theoretisch stabile Gleichgewichte möglich wären. Die Abhängigkeit der ABO-Genhäufigkeiten von der Durchseuchung und ihren Fluktuationen je nach der relativen Intensität der Seuchen ergäbe eher das Bild eines dynamischen Gleichgewichtes, das von den Gesetzmäßigkeiten der Epidemien abhängig wäre. Auch auf diesem Wege könnte ein Polymorphismus in der Bevölkerung aufrecht erhalten werden. Wie er entstanden sein könnte, darüber sind nur Vermutungen möglich. Insbesondere fehlt uns noch Information über die Mutationsraten in den verschiedenen möglichen Richtungen. Auch besitzen wir keinen Anhaltspunkt darüber, welcher Gruppe die ersten Menschen angehörten und ob schon bei ihnen ein Polymorphismus vorhanden war. Die Befunde an rezenten Primaten und anderen Affen helfen uns dabei wenig: dürften doch auch sie weitgehend Ergebnisse von Selektionsvorgängen sein.

Zum Abschluß möchten wir betonen: Es ist uns natürlich bewußt, daß unsere Hypothese Lücken aufweist, die bisher spekulativ überbrückt werden mußten. Wir glauben allerdings, daß wir selbst da, wo wir uns nicht auf Tatsachen stützen konnten, den Bereich vorsichtiger, plausibler Annahmen an keiner Stelle überschritten haben.

Auf den folgenden Wegen scheint unsere Hypothese vor allem prüfbar zu sein:

1. Nachweis einer verschiedenen immunologischen Reaktion bei Infektionskrankheiten, vor allem bei Pocken und Pest in Abhängigkeit von den ABO-Blutgruppen. Dabei ist jedoch nicht so sehr zu erwarten, daß die Gesamtzahl der Kranken in Abhängigkeit von der Blutgruppe verschieden ist, sondern innerhalb der Gruppe der Erkrankten dürfte der Verlauf der Erkrankung und damit die Prognose quoad vitam in Abhängigkeit von der Blutgruppe verschieden sein.
2. Eindringen in die gewebs-immunologischen Prozesse bei den chronischen Infektionskrankheiten und Versuch, dort die ABO-Abhängigkeit direkt nachzuweisen.

Zum Schluß möchten wir eines unmißverständlich betonen: Wir sind uns völlig darüber im klaren, daß die oben vorgetragenen Gedankengänge bisher nur eine zwar unseres Erachtens plausible und mit den bekannten Tatsachen nicht in Widerspruch stehende, aber doch in manchen ihrer Hauptzüge noch unbewiesene Hypothese darstellen. Wir wären deshalb nicht enttäuscht, wenn zur Prüfung dieser Hypothese angestellte Untersuchungen dazu führen würden, daß sie verändert oder gar ganz verworfen werden muß. Die Forschung auf dem Gebiet der Selektion im ABO-System scheint uns jedoch infolge der vielen wichtigen Einzelbefunde der letzten Jahre in

ein Stadium getreten zu sein, in dem weiteres Suchen durch das Prüfen spezifizierter Hypothesen wirksamer und erfolgreicher gestaltet werden kann. Die Hypothesen selbst haben dabei nur die Funktion eines Baugerüsts, das abgerissen werden kann, wenn der Bau fertig ist.

Zusammenfassung

Es wird die Hypothese diskutiert, die Unterschiede in der relativen Häufigkeit der ABO-Allele bei den Bevölkerungen der Welt seien durch verschiedene Anfälligkeit der Träger dieser Blutgruppen gegenüber den Erregern von früher häufigen epidemischen Krankheiten wesentlich mitbestimmt.

Die experimentellen Ergebnisse und die geographische Verteilung der Blutgruppen machen vor allem folgende Beziehungen wahrscheinlich:

1. Der Pest-Erreger (*Pasteurella pestis*), enthält, wie durch Immunisierungsversuche an Kaninchen nachgewiesen wurde, ein dem H-Antigen sehr ähnliches Antigen. Daraus läßt sich folgern, daß bei Patienten der Blutgruppe O, deren eigenes H-Antigen sie hindert, Antikörper gegen H zu bilden, die Pesterkrankung eine besonders schlechte Prognose quoad vitam haben dürfte. Wirklich ist das Gen O fast überall dort häufig, wo wenig oder keine Pestepidemien hingelangten; es ist dagegen selten in Bereichen, die als Pestzentren galten.
2. Das Variola-Virus enthält, wie durch Immunisierungsversuche gezeigt werden konnte, ein dem A-Antigen mindestens sehr ähnliches Antigen. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die humorale Abwehr gegen Pocken bei Patienten, die Anti-A im Serum enthalten (Gruppen B, O) wirkungsvoller ist als bei Patienten, deren Serum Anti-A nicht enthält (A, AB). Die geographische Verteilung des Gens A in der alten Welt legt einen Selektionsnachteil der Träger des Gens A gegenüber Pocken ebenfalls nahe. In Bereichen, in denen Pocken und Pest ein uraltes Heimatrecht haben, kommt es offenbar infolge Selektion gegen A und O zu einer Vermehrung von B.
3. Wie eine statistische Analyse älterer Angaben beweist, besteht im Verlauf der Syphilis eine Beziehung zu den ABO-Blutgruppen. Während die Infektiosität bei allen Gruppen gleich hoch ist, haben Patienten der Gruppe O eine wesentlich höhere Chance, nach spezifischer Behandlung seronegativ zu werden, als Patienten der Gruppen A, B und AB. Hier wird vor allem das Hereinspielen gewebssimmunologischer Vorgänge diskutiert, und es wird die Frage aufgeworfen, inwieweit die hohe O-Häufigkeit bei den Indianern Mittel- und Süd-

amerikas etwa durch eine wirkungsvollere immunbiologische Abwehr gegenüber dem *Treponema pallidum* und oder eng verwandten Treponemen mit bedingt sein könnte.

Bei der Diskussion wird vor allem auf die noch bestehenden Wissenslücken und auf die zu ihrer Schließung notwendigen Untersuchungen hingewiesen.

Auf die mögliche Bedeutung von Infektionskrankheiten bei der Selektion im ABO-System weist auch *F. Livingstone* (*Human Biology* 32, 17-27, 1960) hin, und er erwähnt in diesem Zusammenhang auch die bis dahin bekannten Antigengemeinschaften für Blutgruppenantigene mit verschiedenen Infektionserregern. Einer persönlichen Mitteilung zufolge fand er, daß unter älteren westafrikanischen Negern mit schweren Pockennarben die Blutgruppe A signifikant erhöht ist. Das entspricht genau dem, was wir auf Grund der Antigengemeinschaft mit dem Pockenvirus erwarten.

Summary

In the present work the hypothesis has been advanced and discussed that the carriers of the various ABO blood groups display different responses to bacteria and viruses, causing some previously widespread epidemic diseases and that this may be the major cause of the geographical variations of the A, B and O genes observed to-day.

The experimental results and the present geographical distribution of the blood groups make the following relations probable:

1. *Pasteurella pestis* possesses an antigen which by means of experiments with rabbits has been shown to be very similar to the H-antigen (of the ABO system). This may justify the conclusion that patients of blood group O, who on account of their own antigen H are unable to produce any anti-H antibody, have had a very unfavourable prognosis in case of an infection with plague. Really, the gene O is very frequent in places where few or no epidemics of this kind have occurred and, vice versa, it is rare in the known plague centers.

2. The virus causing variola (smallpox) has been shown by experiments to possess an antigen which is at least very similar to the A antigen of the ABO system. It seems highly probable that the humoral resistance against smallpox is more effective in patients of blood group B and O, who carry an anti-A in their serum, than in patients without this antibody (blood groups A or AB). The geographical distribution of the A gene in the old world supports the hypothesis of a selective disadvantage of the carriers of this gene when infected with smallpox. This implies that in areas with smallpox as well as plague the gene B would increase due to selection against A and O.

3. Statistical analysis of older reports reveals a relation between the course of syphilis and the ABO groups. The susceptibility is uninfluenced by the blood groups but patients of group O have a much better chance of becoming sero-negative as a result of a specific treatment than have patients of the other groups. In this connection the influence of immunological processes on the cellular level is primarily discussed and the question has been advanced how far the present high frequency of group O in the Indians of Middle- and South-America may be explained by a more effective immuno-biological resistance against *treponema pallidum* and/or closely related *treponemata*. The gaps in our present knowledge and the investigations necessary to fill them are discussed.

Résumé

Les auteurs émettent l'hypothèse que les différences entre les fréquences relatives des allèles ABO chez les différentes populations du monde soient dues à une sensibilité plus grande de certains groupes contre les agents des maladies épidémiques fréquentes. Les recherches expérimentales et la distribution géographique des groupes sanguins font supposer les relations suivantes:

1° L'agent de la peste (*Pasteurella pestis*) contient, ainsi qu'il a pu être prouvé par des expériences d'immunisation chez le lapin, un antigène ressemblant à l'antigène H. Ceci permet de conclure que chez les malades du groupe O, dont le propre antigène H les empêche de faire des anticorps anti-H, le pronostic vital est mauvais. En effet, le gène O est fréquent dans les régions où il y a eu peu ou pas d'épidémies de peste. Par contre, il est rare dans les contrées où la peste faisait des ravages.

2° Des expériences d'immunisation montrent que le virus de la variole contient un antigène qui ressemble beaucoup à l'antigène A. Il est très probable que la défense humorale des malades contre la variole est plus grande chez ceux qui ont dans leur sérum un antigène A (groupe B et O) que chez ceux qui n'ont pas d'antigène A (A et AB). La distribution géographique du gène A dans le monde parle également pour une résistance moindre des porteurs du gène A vis-à-vis de la variole. Dans les régions où variole et peste sont depuis longtemps endémiques, il semble y avoir une sélection favorisant le groupe B vis-à-vis des groupes A et O.

3° En analysant statistiquement des informations antérieures concernant la syphilis, il semble également exister une relation avec les groupes A, B, O. Alors que la morbidité est à peu près la même pour tous les groupes, les

malades du groupe O ont une probabilité plus grande de devenir séro-négatifs après un traitement spécifique que les malades des groupes A, B et AB. Ici des phénomènes histo-immunisants semblent intervenir et on discute la question de savoir jusqu'à quel point la fréquence du groupe O chez les Indiens de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud est en rapport avec une défense immuno-biologique plus efficace vis-à-vis du *treponema pallidum* et d'autres tréponèmes apparentés.

Dans la discussion, les auteurs soulignent qu'il existe encore des lacunes dans nos connaissances et montrent par quelles recherches elles pourraient être comblées.

Die Verfasser danken den Herren Professor Dr. *Freudenberg*, Professor Dr. *Gins*, Dr. *Hofmann*, Professor Dr. *Kunert*, Professor Dr. *Maassen* und Professor Dr. *Raettig* für die freundliche Beratung und Hilfe.

LITERATUR

- Allison, A. C.*: The distribution of the sickle cell trait in East Africa and elsewhere, and its apparent relationship to the incidence of subtertian malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 48: 312 (1954a).
- Allison, A. C.*: Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malaria infection. *Brit. med. J.* i: 290 (1954b).
- Allison, A. C.*: Notes on sickle-cell polymorphism. *Ann. hum. Genet.* 19: 39 (1954c).
- Allison, A. C.*: The sickle-cell and haemoglobin C genes in some African populations. *Ann. hum. Genet.* 21: 67 (1956).
- Amzel, R. und Halber, W.*: Über das Ergebnis der Wassermannschen Reaktion innerhalb verschiedener Blutgruppen. *Z. Immunitätsforsch.* 42: 89 (1925).
- Bernstein, F.*: Zusammenfassende Betrachtungen über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. *Z. ind. Abst. Vererb.* 37: 237 (1925).
- Bloch, J.*: Der Ursprung der Syphilis (Fischer, Jena 1901).
- Boyd, W. C.*: Genetics and the races of man (Little, Brown & Co., Boston 1950).
- Boyd, W. C.*: A possible example of the action of selection in human blood groups. *Amer. J. hum. Genet.* 11: 398 (1959).
- Brues, A. M.*: Selection and polymorphism in the ABO blood groups. *Amer. J. phys. Anthropol.* 12: 559 (1954).
- Diamantopoulis, J.*: Die Blutgruppen bei verschiedenen Krankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* 1928: 1839.
- Dietschy, H.*: Die Heilkunst im alten Peru. *Ciba-Zeitschr.* 7: 2746 (1957).
- Doerr, R.*: Die Lehre von den Infektionskrankheiten in allgemeiner Darstellung. *Lehrb. Inn. Med.* 5. Aufl. Bd. 1 (Springer, Berlin 1942).
- Dölter, W.*: Untersuchungen über die gruppenspezifischen Rezeptoren des Menschenblutes und ihre Antikörper. *Z. Immunforsch.* 43: 95 (1925).
- Eisler, M.*: Über ein gemeinsames Antigen in den Zellen des Menschen und in Shiga-Bazillen. *Z. Immunforsch.* 67: 38 (1930).

- Findlay, G. M.: Variation in viruses. Handb. Virusforsch. Vol. 2, p. 863 (Springer, Wien 1939).
- Fischer, W. und Krah, E.: Eine vererbare Gruppeneigenschaft beim Kaninchen. Z. Immun-Forsch. 100: 98 (1941).
- Ford, E. B.: Polymorphism and taxonomy. The new systematics (Univ. Press, Oxford 1940).
- Graunt, J.: Natural and political observations upon the bills of mortality, chiefly with reference to the government, religion, ... diseases etc. of the city of London (London 1662).
- Gundel, M.: Bestehen Zusammenhänge zwischen Blutgruppe und Luesdisposition sowie zwischen Blutgruppe und Erfolg der Luestherapie? Klin. Wschr. 1927: 1703.
- Gundel, M.: Weitere Untersuchungen über Lues und Blutgruppenzugehörigkeit. Münch. med. Wschr. 1928: 1337.
- Gutachten des Bundesgesundheitsamtes über die Durchführung des Impfgesetzes. Abh. aus dem Bundesgesundheitsamt H. 2 (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959).
- Haldane, J. B. S.: Selection against heterozygotes in man. Ann. Eugen. 11: 333 (1942).
- Halley, R.: Mortality of mankind... Phil. Trans. 17: 596 (1693).
- Helmbold, W.: Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und Krankheiten. Betrachtungen zur Ursache der ABO-Frequenzverschiebung bei Patienten mit Carcinoma ventriculi, Carcinoma genitalis und Ulcus pepticum. Blut 5: 7 (1959).
- Helmbold, W.: Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und bestimmten Erkrankungen. Bundesgesundheitsblatt 1960, p. 65.
- Hirsch, A.: Handbuch der historisch-geographischen Pathologie. 2. Aufl. 1881-1886 (Stuttgart), 1. Teil: Infektionskrankheiten.
- Hirszfeld, L. and Hirszfeld, H.: Serological differences between the blood of different races. The result of researches on the Macedonian front. Lancet ii: 675 (1919).
- Hirszfeld, L. and Hirszfeld, H.: Essai d'application des méthodes sérologiques au problème des races. Anthropologie 29: 505 (1918/19).
- Hirszfeld, L.: Konstitutionsserologie und Blutgruppenforschung (Springer, Berlin 1928).
- Iseki, I.: Blood group substances in bacteria. Gunma J. med. Sc. 1: 1 (1952).
- Karnauchowa, E. und Firjukowa, M.: Zur Frage der Isoagglutination und ihrer Beziehungen zu der Wassermann-Reaktion. Z. eksper. Biol. Med. 1926: 87; Ref.: Zbl. Hyg. 14: 627 (1926/27).
- Kiss, P. und Skropp, F.: Die Abhängigkeit der in der Behandlung der Lues congenita erreichten Erfolge von konstitutionellen Faktoren. Jb. Kinderheil. 70: 96-107 (1928).
- Klövekorn, G. H. und Simon, A.: Die Bedeutung der Blutgruppenuntersuchung bei Haut- und Geschlechtskrankheiten. Dermat. Z. 5: 294 (1927).
- Leveringhaus, H.: Die Bedeutung der menschlichen Isohämagglutination für Rassenbiologie und Klinik. Arch. Rass. Ges. Biol. 19: H. 1 (1927).
- Lichtenstein: Hufelands J. d. Heilkunde 31: 1 (1810).
- Livingstone, F. B.: Anthropological implications of sickle cell gene distribution in West Africa. Amer. J. Anthropol. 60: 533 (1958).
- Martin, R. und Saller, K.: Lehrbuch der Anthropologie 3. Aufl. 10. Lieferung (Fischer, Stuttgart 1960).
- Matsunaga, E.: Selektion durch Unverträglichkeit im ABO-Blutgruppensystem zwischen Mutter und Fetus. Blut 2: 188 (1956).
- Matsunaga, E.: Selection and ABO polymorphism in Japanese populations. J. Med. Biol. 34: 405 (1959).

- Matsunaga, E. and Itoh, S.*: Blood groups and fertility in a Japanese population, with special reference to intrauterine selection due to maternal-foetal incompatibility. *Ann. hum. Genet.* 22: 111 (1958).
- Mourant, A. E.*: The distribution of the human blood groups (Blackwell, Oxford 1954).
- Mourant, A. E.; Kopeč, A. C. and Domaniewska-Sobczak, K.*: The ABO blood groups. Comprehensive tables and maps of world distribution (Blackwell, Oxford 1958).
- Muschel, L. H.; Osawa, E. and Webster, H. E.*: Human blood group substance B and E. coli 0 86. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 101: 614 (1959).
- Neel, J. V.*: The genetics of human haemoglobin differences: Problems and perspectives. *Ann. hum. Genet.* 21: 1 (1956).
- Pettenkofer, H. J.; Maassen, W. and Bickerich, R.*: Antigengemeinschaften zwischen menschlichen Blutgruppen und Enterobacteriaceen. *Z. Immunforsch.* 119: 415 (1960).
- Reed, T. E.*: Tests of models representing selection of mother-child data on ABO blood groups. *Amer. J. hum. Genet.* 8: 257 (1956).
- Reed, T. E. and Ahronheim, J. H.*: An association between ABO blood groups and fertility in a normal American population. *Nature* 184: 611 (1959).
- Schiff, F. and Boyd, W. C.*: Blood grouping technic (New York 1942).
- Schloßberger, H.*: Kolle-Hetsch: Experimentelle Bakteriologie und Infektionskrankheiten. 11. Aufl. (Urban & Schwarzenberg, München und Berlin 1952).
- Schloßberger, H. und Eckart, I.*: Allgemeine Epidemiologie. Handb. Inn. Med. Bd. I, 1 (Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952).
- Schmidt, H.*: Fortschritte der Serologie (Steinkopff, Darmstadt 1955).
- Schmidt, H.*: Experimentelle Serologie. In: Allergie, Ed. K. Hansen, 3. Aufl. (Thieme, Stuttgart 1957).
- Schütz, F. und Wöhlisch, E.*: Untersuchungen und Beobachtungen über Blutgruppen beim Menschen. II. Studien zur physikalischen Chemie der Isohämagglutination. *Z. Biol.* 82: 265 (1924).
- Springer, G. F.*: Inhibition of blood-group agglutinins by substances occurring in plants. *J. Immunol.* 76: 399 (1956).
- Steffan, P.*: Handbuch der Blutgruppenkunde (Lehmann, München 1932).
- Sticker, G.*: Entwurf einer Geschichte der ansteckenden Geschlechtskrankheiten. Jadasohns Handb. Haut- u. Geschl.-Krankh., Bd. 23 (Springer, Berlin 1931).
- Straszynski, A.*: Über das Ergebnis der Wassermannschen Reaktion innerhalb verschiedener Blutgruppen bei behandelter Lues. *Klin. Wschr.* 4/II: 1962 (1925).
- Süßmilch, J. P.*: Die göttliche Ordnung... Teil II, 9. Aufl. (Berlin 1788).
- Tamiya, T.; Hazato, H. und Mitarbeiter:* zit. nach Iseki.
- Vogel, F.*: Die erblichen Blutkrankheiten und ihre anthropologische Bedeutung. *Ber. 6. Tag. Dtsch. Ges. Anthropolog., Homo* 1959: 214.
- Vogel, F. und Strobel, D.*: Über die Populationsgenetik der ABO-Blutgruppen. I. Mitt. Mathematische Blutgruppen-Selektionsmodelle. *Acta genet.* 10: 247 (1960).
- Witebsky, E.; Neter, E. and Sobotka, H.*: The reaction between the type specific carbohydrates of pneumococci and the blood group specific substance A. *J. exp. Med.* 61: 703 (1935).

RECESSIVE CONGENITAL DEAFNESS IN A NORTH BELGIAN PROVINCE

By R. DERAEMAEKER, Antwerp

The frequency and the distribution of congenital deafness, commonly called deaf mutism, has never been adequately studied in Belgium. The official statistics are by no means reliable because they include cases which cannot be regarded as "deaf mutes" in the proper sense of that word. Apart from this, these statistics neither give information about the known or probable cause of deafness, a division into hereditary and non-hereditary types thus being impossible, nor do they give proper information about the geographical distribution of the cases involved.

Since 1954 we have been trying to locate all cases of recessive congenital deafness born within the province of Antwerp¹ between 1/1/1936 and 31/12/1945. This particular ten year period was chosen because it enabled us to follow most of the cases for some years. In fact, as the deaf mutes generally leave their schools at the age of 21, most of the cases were still in the institutes while the investigation was in progress. If we had taken an earlier period the number of non-institutional cases would have been much greater, while a later period would have provided us with too many young cases who are not yet in an institute and consequently are not so easy to follow.

Four different sources were used in tracing the cases:

- a) the Royal Institutes for the Deaf in Antwerp which provided us directly or indirectly with 80% of the material.

¹ The province of Antwerp, situated in the north of Belgium, covers an area of well over 2000 sq. km. with a population numbering 1,266,647 in 1947. From an administrative point of view the area is divided into three districts: Antwerpen (population size, 775,586) Mechelen (247,262) and Turnhout (243,799).

- b) the Institutes for the Deaf elsewhere in Belgium.
- c) information supplied by social workers, parents of deaf mutes, physicians, etc.
- d) my own private practice.

The majority of the cases were ascertained in more than one way and the information gathered during the last five years was recently checked by one of my students, a precaution that made possible the correction of some constantly changing numerical details such as family size. About 90 per cent of the material was personally seen and followed for a number of years and in about 10 per cent the information was supplied by the Directors of the Institutes or by physicians.

The primary objects of this study were the frequency and the geographical distribution in the province of Antwerp of simple autosomal recessive deafness which was present at birth and complete enough to prevent the patient from spontaneously developing speech. In this connection it was necessary to exclude deafness acquired either before or subsequent to birth and cases of deafness which were of genetical origin but could not be considered here, either because they were not recessively inherited or because they belonged to one syndrome or another or were not due to an autosomal gene. The difficulties and problems inherent in trying to classify a deaf person in the appropriate group were too well exposed by *Lindenor* (1945) and by *Stevenson and Cheeseman* (1956) to be repeated here. As a rule a person was classified as deaf due to a simple recessive autosomal gene if all other known causes of deafness could safely be ruled out.

As previously stated most of the cases were followed for several years during which period they were frequently examined and information was gathered about everything that could be of interest to elucidate the cause of their deafness. This procedure turned out to be very satisfactory for classifying the case.

Consideration of the data

In all, 110 deaf persons satisfying the criteria of deaf mutism and born in the province of Antwerp during the period 1936–1945 were located.

61 cases, 31 females and 30 males, were classified as non-hereditary. 5 cases had a hereditary basis but were classified as special types:

1. a female case was due to a dominant gene. 2. a male case was apparently caused by a sex linked recessive gene and was the subject of a previous report (*Deraemaeker*, 1958b). 3. a girl presented a combination of deafness and blindness; lack of cooperation prevented us from properly examining

both the case and the family in which several cases of blindness and probably also of impaired hearing occurred. 4-5. two brothers, at first classified as true deaf mutes, turned out to be highly aphasic and indifferent to sound.

This left us with 44 cases probably caused by the action of an autosomal recessive gene. These 44 cases belong to 38 sibships; the parents of 37 of these had either normal hearing or a hearing impairment that was not due to a hereditary cause; in one case there was a union of a hereditary deaf mute female and a non-hereditary deaf mute male resulting in a hearing girl and a deaf mute girl (fam. 15). In one sibship (fam. 31) a pair of uniovular deaf mute female twins occurred who were taken as one case in all statistical analyses.

The total number of deaf mutes in the 38 sibships was 50, 20 males and 30 females; the difference between the number of males and females is statistically not significant ($X^2 = 1.80$; 1d.f.; $P > 0.1$).

We have previously stated that as a rule a person was classified as deaf due to an autosomal recessive gene if all other known causes of deafness could safely be ruled out. This procedure, however, cannot prevent us from including a number of non-hereditary cases or dominant mutations. These, however, would almost certainly have no deaf sibs and if their number is substantial they would result in an excess of sibships with only one deaf member. We have therefore calculated the expected frequency of sibships with 1, 2, and more than 2 deaf mutes for 33 unions of alleged heterozygotes that resulted in at least two children and we have compared these frequencies with the observed ones. This was done for all sibships together

Table 1
Distribution of deaf mutes within sibships

	No. of d. m.	Exp.	Obs.	χ^2	
All Matings:	1	21.8	26	0.809	2d. f. P> .1
	2	8.6	4	2.460	
	>2	2.6	3	0.061	
		33.0	33	3.330	
Non-consang.:	1	19.5	25	1.551	2d. f. .1> P> .05
	2	7.3	3	2.533	
	>2	2.2	1	0.654	
		29.0	29	4.738	
Consang.:	1	2.3	1	0.734	2d. f. .1> P> .05
	2	1.2	1	0.033	
	>2	0.5	2	4.500	
		4.0	4	5.267	

Table 2
Distribution by families of 50 deaf mutes

Family No.	No. of children	No. affected	No. of probands
1	1	1	1
2	1	1	1
3	1	1	1
4	2	1	1
5	2	1	1
6	3	1	1
7	3	1	1
8	3	1	1
9	4	2	1
10	4	1	1
11	5	1	1
12	6	1	1
13	6	1	1
14	8	5	2
15†	2	1	1
16	2	1	1
17	2	1	1
18	3	1	1
19	3	1	1
20	3	1	1
21	3	1	1
22§	1	1	1
23	2	1	1
24§	2	1	1
25	2	1	1
26	3	1	1
27	3	1	1
28	3	2	2
29	3	1	1
30	3	1	1
31	4	1	1
32§	4	3	2
33	4	1	1
34	4	1	1
35	4	1	1
36§	6	2	2
37§	6	3	2
38	10	2	2
Total	131	50	44

† = dd x Dd mating

§ = consanguineous mating

and separately for the sibships from consanguineous and non-consanguineous matings. The results given in table 1 show that the observed values agree well with expectation; it is therefore assumed that the number of non-hereditary deaf mutes possibly included in the data, may practically be neglected.

Before turning to the population genetics of deaf mutism we had to test the data for agreement with the hypothesis of autosomal recessive inheritance. Table 2 shows the distribution by families of the 50 deaf mutes. As 44 of the 50 cases were *propositi* the selection was not complete but nevertheless fairly high. Of these 50 cases, 49 were the outcome of a mating of two heterozygotes and one of a mating of a homo- with a heterozygote. The proportion of deaf mutes in these 37 families is $49/129 = 0.379$, well in excess of the theoretical 0.250. Assuming single selection we find $p_0 = 0.1303 \pm 0.0352$ while for complete selection, using *Finney's* method, we obtain $p_1 = 0.2126 \pm 0.0495$. As $p_1 \pm \sigma_1 > 0.25 > p_0 \pm \sigma_0$ we may assume that our data are in accordance with the hypothesis of autosomal recessive inheritance.

Population genetics. The 110 cases which constitute our material were located in the period 1954–1955. At that time one of the cases (fam. 3) had died; 109 cases, then, represent the number of deaf mutes still alive in 1955 of all deaf mutes born in the province during the period 1936–1945. The exact number of deaf mutes born in that period is unknown but we know what fraction of all persons born alive in that period was still alive in 1955. Putting this at 190 800 we can calculate the frequency of deaf mutism as $109/190\ 800$ or 0.057 per cent. As an autosomal recessive gene is held responsible for the deafness in 43 of these 109 cases, the frequency of autosomal recessive deafness for the whole of the province is 0.0225 per cent. However, the distribution of the cases over the territory is far from uniform; it is clear indeed from table 3 that the frequency of autosomal recessive deaf mutism is practically the same in the districts of Antwerpen and Mechelen but much higher in the district of Turnhout.

Table 3
Geographical distribution of deaf mutes

District	No. of deaf mutes	Population density (inhabitants/km ²)	Frequency of recessive d. m. in percent
Antwerpen	15	764	0.0151
Mechelen	6	474	0.0156
Turnhout	22	165	0.0416
Total	43	429	0.0225

Consanguineous matings occurred five times among the parents; once the type was 1:2, three times it was 2:2 and once 3:3. This corresponds for the province to a consanguinity rate among the parents of 0.102 and for the 2:2 matings to a frequency of 0.061 which is nearly 18 times the frequency of that mating type in the population during the corresponding period (*Deraemaeker*, 1958 a). The geographical distribution of these consanguineous matings is very uneven, all of them were indeed concentrated in the Turnhout district which has also the highest consanguinity rate of the province (*Deraemaeker*, 1958 a).

Assuming a homogeneous material and making use of the frequency of first-cousin matings in the population, we can put as an approximate estimate of q a value somewhere between the frequencies given by the formulas $c/(16k-15c)$ and $c(1-k)/(16k-15c-ck)$ (cfr. *Deraemaeker*, 1955) where:

q = the frequency of the gene for deaf mutism

c = the frequency of first-cousin matings in the population

k = the frequency of first-cousin matings among the parents of recessive deaf mutes.

Putting $c = 0.0035$ and $k = 0.061$ we find $0.00378 \geq q \geq 0.00355$ which is an estimate that substantially deviates from the observed frequency ($= 0.015$).

As there are no signs of isolate formation the discrepancy can be explained by accepting several recessive genes, each of which in homozygous condition can give deaf mutism. If this assumption is correct the number of carriers in the population cannot, of course, be estimated by the *Hardy-Weinberg* Law. Instead the method proposed by *Krooth* (1957) could be used. According to this author the frequency of individuals who are heterozygote for one or more genes responsible for a rare recessive disease when the number of alternative loci or the number of alleles or both cannot be specified is $1-e^{-H}$ which is nearly equal to H when H is small. The value of H is given by the expression $H = 32 I (k-c)/c(1-c)$ where:

I = the frequency of all cases of the disease among children of unaffected parents

k = the proportion among all cases of the disease from unaffected parents who come from first-cousin marriages

c = the proportion among all persons in the population from unaffected parents who come from first-cousin marriages.

For our material $I = 22 \times 10^{-5}$; $k = 0.061$; $c = 0.0035$; from which $H = 0.115$ and $F = 1-e^{-H} = 0.108$.

These are mean values for the province but as shown in table 4 the values are very different in the respective districts; especially the difference between the Turnhout district and the rest of the province is striking.

Table 4
Calculated frequency of gene-carriers (for explanation cf page 300)

	Province	Antwerpen	Mechelen	Turnhout
I	22×10^{-5}	15.1×10^{-5}	15.6×10^{-5}	41.6×10^{-5}
k	0.061	—	—	0.176
c	0.0035	0.0035	0.0024	0.0052
H	0.115	0.0048	0.0050	0.440
F	0.108	$\simeq 0.0048$	$\simeq 0.0050$	0.311

Discussion and Conclusion

The frequency of autosomal recessive deaf mutism in the province Antwerp agrees very well with frequencies observed elsewhere in Western Europe. From Northern Ireland, *Stevenson and Cheeseman* (1956) report a frequency of 0.023 per cent, while *Lindenov* (1945) puts it between 0.020 and 0.030 per cent for Denmark: estimates for Holland and France also remain in this neighbourhood. It seems reasonable then to suppose that deaf mutism has a fairly uniform distribution all over Western Europe. Our investigation, however, shows that appreciable differences may occur in different parts of rather small territories. The higher incidence of deaf mutism in the eastern part of the province of Antwerp can be correlated with the lower population density (table 3) and the higher consanguinity rate in that district. To what extent migration plays a part in the frequency difference between the districts of Antwerpen and Mechelen on the one side and the district of Turnhout on the other, is not yet clear.

The consanguinity rate among the parents of the deaf mutes is substantially higher than the corresponding rate for the whole population. Thus of the 49 matings of persons who were not born deaf but who had born-deaf offspring, 10.2 per cent were consanguineous and the proportion for first cousin marriages only was 6.1 per cent. These frequencies agree well with those from Northern Ireland. So high a consanguinity rate suggests a rare recessive gene with a frequency somewhere between 0.00378 and 0.00355 which gives a phenotype frequency that deviates significantly from the observed values. This discrepancy can be explained by assuming that two or more independent recessive genes are responsible for deaf mutism. *Slatis* (1958), however, advances still other hypotheses. Commenting the data from Northern Ireland he assumes "that homozygosity at either of two or more loci is responsible for much of the deafness observed but that dominant genes account for 15% or more of the cases of deafness.

An alternative series of hypotheses suggests that some of the observed deafness is due to homozygosity at certain loci but that there are many rare genes in the population which can often produce deafness in persons who are heterozygous for two or more of them." *Chung, Robison and Morton* (1959) also suggest several loci and put the number of cases due to autosomal dominants at 22% of all hereditary deaf cases. Synergistic effect of nonallelic recessive genes, however, is rejected by these authors.

From the facts that emerge from this study, it seems reasonable to assume that the frequency in the population of those who are carriers of the recessive genes that can cause congenital deafness must be remarkably high. Using *Krooth's* method we obtain for the whole of the province a value of 0.108 but this value rises to 0.311 in the district of Turnhout while it lies in the neighbourhood of 0.005 in the two other districts.

At this stage of our knowledge it seems not yet possible to state anything definite about the exact number of loci involved in the production of deaf mutism. Although *Chung et al.* (1959) put that number at 36, we nevertheless think that further research in this field should be done. In this connection, however, it seems interesting that while this study was in progress, at least two new types of recessive deaf mutism have been described, one due to a sex-linked recessive gene (*Sataloff et al.*, 1955; *Parker*, 1958; *Deraemaeker*, 1958 b) and another to an autosomal recessive gene but belonging to a syndrome comprising deaf mutism, goitre and malignant degeneration of the thyroid tissue (*Deraemaeker*, 1956; *Morgans and Trotter*, 1958; *Thieme*, 1957; *Elman* 1958; *Fraser*, 1959). The separation of such types from the main body of recessive deaf mutism will undoubtedly clear up many of the problems confronting those working in the field of hereditary deafness.

Summary

An account has been presented of a study of all located cases of autosomal recessive deaf mutism who were born in the province of Antwerp during the period 1936-1945. In all 110 deaf mutes were ascertained of whom 44 were possibly due to homozygosity for an autosomal recessive gene. These 44 cases belong to 38 sibships, the parents of 37 having normal hearing or a non-hereditary hearing loss. The total number of deaf mutes in these sibships amounts to 50, 20 males and 30 females. The data are considered to be in accordance with the hypothesis of recessive inheritance.

The frequency of deaf mutism in the province is 0.057%, while the frequency of autosomal recessive deaf mutism is 0.0225%. The distribution over the province, however, is very uneven.

The total consanguinity rate was 0.102 while for first-cousin matings alone it amounts to 0.061. This gives a phenotype frequency that substantially deviates from the observed values, and forces us to assume that two or more genes are probably responsible for deaf mutism. The frequency of individuals heterozygous for one or more genes is calculated as 0.108 for the province, but seems as high as 0.311 in the eastern part and as low as about 0.0050 in western and south western parts of the province.

For helpful co-operation we want to thank the deaf mutes and their parents; a special word of thanks goes to the Head of both Royal Institutes for the Deaf in Antwerp who kindly gave access to all records, and to the Heads of the other Institutes in Belgium who kindly supplied the necessary information. Miss Ida Nuyts paid many visits to the parents of the deaf mutes and checked some of the information previously gathered; for this assistance we are very grateful. Lastly we are indebted to the physicians, nurses, social workers and many other persons for their help in various ways.

Zusammenfassung

Es wird berichtet über eine Untersuchung aller nachgewiesenen Fälle autosomal rezessiver Taubstummheit, die in der Provinz Antwerpen zwischen 1936 und 1945 geboren wurden. Insgesamt wurden 110 Fälle von Taubstummheit festgestellt, von denen 44 möglicherweise auf Homozygotie für ein autosomal-rezessives Gen zurückzuführen sind. Diese 44 Personen gehören 38 Geschwisterschaften an, von denen 37 Elternpaare normales Hörvermögen bzw. nicht-erblichen Hörverlust zeigten. Die Gesamtzahl Taubstummer in diesen Sippen beträgt 50, 20 männliche und 30 weibliche Personen. Die Zahlen scheinen der Hypothese rezessiver Vererbung zu entsprechen.

In der Provinz Antwerpen beträgt die Häufigkeit der Taubstummheit 0,057%, die autosomal rezessiver Taubstummheit 0,0025%. Die Verteilung innerhalb der Provinz ist jedoch sehr unterschiedlich.

Die Gesamtzahl der Blutsverwandtenehen beträgt 0,102; davon entfallen 0,061 auf Vetter- und Cousinenehen 1. Grades. Die daraus resultierende Phänotyphäufigkeit weicht ganz entschieden von den beobachteten Werten ab und zwingt uns zu der Annahme, dass wahrscheinlich zwei oder mehr Gene für die Taubstummheit verantwortlich sind.

Die Zahl der für ein oder mehrere Gene heterozygoten Personen wird für die Provinz mit 0,108 angegeben. Im östlichen Teil scheint sie jedoch 0,311 zu erreichen, während sie im südlichen und westlichen Teil der Provinz nur etwa 0,005 beträgt.

Résumé

Etude des cas connus de surdi-mutité autosomale récessive nés dans la province d'Anvers pendant la période 1935-1945. Sur les 110 sourds-muets,

44 cas étaient probablement en rapport avec une homozygotie du gène autosomal récessif. Ceux-ci appartiennent à 38 fratries dont les parents avaient 37 fois une ouïe normale ou une surdité non-héréditaire. Le nombre total de sourds-muets dans ces fratries est de 50 (20 hommes et 30 femmes). Ces résultats semblent confirmer l'idée d'une hérédité récessive.

La fréquence de la surdi-mutité dans la province en question est de 0,057% alors que la fréquence de la surdi-mutité autosomale récessive est de 0,0225%. Toutefois la distribution dans la province n'est pas uniforme.

Le taux de consanguinité total est de 0,102 et le nombre des mariages entre cousins germains de 0,061. Il en ressort que la fréquence du phénotype ne concorde pas avec les chiffres observés et on est obligé d'admettre que deux ou plusieurs gènes peuvent être responsables de la surdi-mutité. La fréquence calculée des individus hétérozygotes pour un ou plusieurs gènes est de 0,108 pour la province, elle monte à 0,311 dans la partie est et descend à 0,0050 dans les parties ouest et sud-ouest.

REFERENCES

- Chung, C. S.; Robison, O. W. and Morton, N. E.: A note on deaf mutism. *Ann. hum. Genet.* 23: 357-366 (1959).
- Deraemaeker, R.: Letter to the Editor. *Amer. J. hum. Genet.* 7: 443-444 (1955). - Congenital deafness and goiter. *Amer. J. hum. Genet.* 8: 253-256 (1956). - Inbreeding in a North Belgian Province. *Acta Genet.* 8: 128-136 (1958). - Sex-linked congenital deafness. *Acta Genet.* 8: 228-231 (1958).
- Elman, D. S.: Familial association of nerve deafness with nodular goiter and thyroid carcinoma. *New Engl. J. Med.* 259: 219-223 (1958).
- Fraser, G. R.: Four cases of sporadic goitre and congenital deafness. *Proc. Roy. Soc. Med.* 52/12: 1039 (1959).
- Krooth, R. S.: On the estimation of the frequency of genetic carriers. *Amer. J. hum. Genet.* 9: 170-180 (1957).
- Lindenov, H.: The etiology of deaf mutism with special reference to heredity. *Op. Dom. Biol. hered. hum. Kbh.* 8 (1945).
- Morgans, M. E. and Trotter, W. R.: Association of congenital deafness with goitre. *Lancet* (March, 22) 607-609 (1958).
- Parker, N.: Congenital deafness due to a sex-linked recessive gene. *Amer. J. hum. Genet.* 10: 196-200 (1958).
- Sataloff, J.; Pastore, P. N. and Bloom, E.: Sex-linked hereditary deafness. *Amer. J. hum. Genet.* 7: 201-203 (1955).
- Slatis, H. M.: Comments on the inheritance of deaf mutism in Northern Ireland. *Ann. hum. Genet.* 22: 153-157 (1958).
- Stevenson, A. C. and Cheeseman, E. A.: Hereditary deaf mutism, with particular reference to Northern Ireland. *Ann. hum. Genet.* 20: 177-231 (1956).
- Thieme, E. T.: A report of the occurrence of deaf-mutism and goiter in four of six siblings of a North American family. *Ann. Surg.* 146: 941-948 (1957).

Author's address: Dr. R. Deraemaeker, 72, Jan van Rijswijcklaan, Antwerp (Belgium)

Aus der Humangenetischen Abteilung der Dermatologischen Klinik Zürich
(Direktor Prof. Dr. H. Storck)¹

ÜBER AUFTRETEN UND HÄUFIGKEIT VERSCHIE- DENER STAMMBAUMFORMEN BEI UNREGELMÄSSIG DOMINANTEM ERBGANG

Von W. KLUNKER

In einer früheren Arbeit wurde gezeigt, daß bei *unregelmäßig dominantem Erbgang* außer familiären Fällen rein wahrscheinlichkeitsstatistisch auch Solitärfälle zu erwarten sind, die zufällig als «nichtfamiliäre» Varianten bei diesem auftreten. Nunmehr soll das Vorkommen verschiedener Stamm-
baumformen bei unregelmäßiger Dominanz im Ganzen behandelt werden, und zwar so, daß auch die unmittelbare Anwendung auf ein familienpatho-
logisches Stammbaummateriel möglich ist.

Dabei beschränkt sich die folgende Darstellung auf die Gewinnung von Aszendenzstammbäumen von Ausgangsprobanden aus: man bildet aus dem Probanden, seinen Eltern und deren Geschwistern, seinen Großeltern und deren Geschwistern usw. eine Stammtafel und vermerkt darauf die nachgewiesenen Merkmalsträger (Proband, Sekundärfälle). Je nach Zahl und Anordnung dieser Merkmalsträger im Sippenzusammenhang ergeben sich *verschiedene Typen oder Formen* von Aszendenzstammbäumen.

Formal lassen sich die möglichen Stammbaumformen in vier Typen gliedern (vergleiche die Beispiele der Abb. 1):

¹ Mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung. — Herrn Prof. Dr. E. Batschelet, Basel, danke ich für die Durchsicht des Manuskripts.

1. Der Proband ist der einzige Merkmalsträger. Sekundärfälle fehlen bei seinen Geschwistern und in der Aszendenz: solitäre oder sporadische Form = Typ S;
2. Außer dem Probanden ist mindestens ein Probandengeschwister Merkmalsträger. Keine Sekundärfälle in der Aszendenz: Geschwisterfall = Typ G;
3. Unter den Probandengeschwistern gibt es keine oder weitere Merkmalsträger. In der Aszendenz findet sich mindestens ein Merkmalsträger, jedoch ist die direkte Merkmalsübertragung in elterlicher Linie an mindestens einer Stelle unterbrochen, das heißt es kommt mindestens ein Konduktor vor: unregelmäßige Form = Typ U;
4. Unabhängig davon, ob weitere Geschwister des Probanden, der Eltern usw. Merkmalsträger sind, besteht eine regelmäßige, nicht unterbrochene elterliche phänotypische Merkmalsübertragung auf den Probanden: regelmäßige Form = Typ R.

Von den phänotypisch doppelseitig belasteten Stammbäumen sei hier abgesehen.

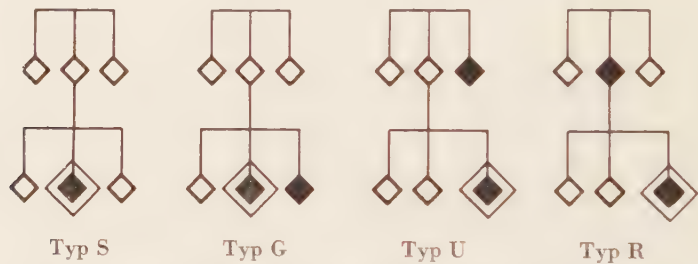


Abb. 1. Beispiele für die vier Stammbaumtypen S, G, U und R

Das Stammbaummateriale dient vor allem der *Bestimmung des Erbgangs*. Art und Häufigkeit der vorkommenden verschiedenen Stammbaumtypen legen Erbgangshypothesen nahe, die noch mit statistischen Verfahren zu prüfen sind. Bei regelmäßiger Dominanz ist meistens sogar ein direktes Ablesen des Erbgangs möglich. Auch die Entscheidung über autosomalen oder geschlechtsgebundenen Erbgang stützt sich auf Stammbaumbearbeitung. Wir beschränken die hier zu behandelnde Frage auf den *autosomalen*, monohybriden, dominanten und rezessiven Erbgang.

Im Grenzfall liegen diese Erbgänge in ihrer regelmäßigen Form vor, das heißt bei *Dominanz* sind *alle* homo- und heterozygoten Genträger auch phänotypisch befallen, bei *Rezessivität* hingegen sind nur die homozygoten Träger auch phänotypisch Merkmalsträger, während die Heterozygoten

vom rezessiven Merkmal frei sind. Man findet jedoch in der Erbbiologie nicht selten, daß entweder bei Dominanz nicht alle Gene des betreffenden Merkmals manifestieren (ein Teil der Gene sich also dem anderen Allel gegenüber rezessiv verhält) oder daß bei Rezessivität ein Teil der Heterozygoten ebenfalls manifestiert (ein Teil der sonst rezessiven Gene sich also dem anderen Allel gegenüber dominant verhält). Einer Anregung von *Batschelet* folgend sei der erste Fall, die «unregelmäßige Dominanz», kurz als «Unterdominanz», der zweite Fall als «Überrezessivität» bezeichnet.

Da regelmäßige Dominanz den Typ R, klassische Rezessivität im allgemeinen die Typen S und G bedingen, bezeichnet man auch den Typ R als «regelmäßig dominanten», die Typen S und G als «rezessiven» Stammbaum. Nicht so klar erscheint die Berechtigung, den Typ U und nur ihn als «unregelmäßig dominanten» Stammbaum zu führen.

Andererseits treten bei Rezessivität unter Umständen, zum Beispiel wenn das Merkmal häufig ist, «dominante» Stammbäume auf. Obwohl also besondere Faktoren, wie zum Beispiel die größere Merkmalshäufigkeit, die einfache Gleichung Stammbaumtyp = Erbgang fraglich machen können, besteht die Tendenz, ein gewonnenes Stammbaummaterial nach Belastungsverhältnissen aufzuteilen und unter Umständen aus mehreren beobachteten Typen auf mehrere Erbgänge ein und desselben Merkmals zu schließen. So wird bald für Typ S und G Rezessivität, für Typ U und R Dominanz postuliert, bald wird der Typ S als «nichterbliche» Phänokopie aufgefaßt und den «erblichen» Typen G, U und R gegenübergestellt, bald werden die Solitärefälle (Typ S) durch Neumutation erklärt.

So fruchtbar und notwendig im einzelnen Fall, geleitet von klinischen, pathologischen, prognostischen etc. Kriterien, eine derartige Unterscheidung nach Erbgängen oder erblich-nichterblichen Formen für die nosologische Klassifizierung ist (vergleiche die genetisch-klinische Klassifizierung der *Dystrophia musculorum progressiva* durch *Becker*, der *Epidermolysis bullosa* durch *Touraine*, der Heredodegenerationen der Cornea durch *Franceschetti*, *Klein*, *Forni* und *Babel* sowie neuerdings der Palmoplantarkeratosen durch *Franceschetti* und *Schnyder*), so problematisch kann eine solche Deutung bei bisher anders nicht unterschiedenen Merkmalen sein. Denn näherliegend als mehrere Erbgänge wäre, daß (neben der erwähnten Häufigkeit) die unvollständige Penetranz für verschiedene Stammbaumformen bei sonst identischen Merkmalen verantwortlich ist. Bereits 1938 schrieben *Geppert* und *Koller* in ihrer «Erbmathematik»: «In der Erbforschung wird sehr häufig aus einem in wenigen Fällen beobachteten Sippentyp auf den Erbgang geschlossen, insbesondere aus dem Auftreten verschiedener Sippentypen auf die erbbiologische Uneinheitlichkeit des

Materials» (Seite 182). Um die Berechtigung solcher Schlüsse zu prüfen, berechneten die Autoren in Abhängigkeit von Merkmalshäufigkeit und unvollständiger Merkmalsausprägung die Wahrscheinlichkeit verschiedener Sippentypen in der Bevölkerung. Die Ergebnisse sind aber nicht direkt auf ein familienpathologisches Material übertragbar, weil gewöhnlich weder die Merkmalshäufigkeit in der Population genau bekannt ist, noch ein solches Material infolge von Ausleseeffekten als proportionale Stichprobe aus der Bevölkerung angesehen werden kann.

Die Erbbiologie arbeitet mit statistischen Gesetzmäßigkeiten, also mit Hypothesen, die statistisch auf Übereinstimmung mit der Beobachtung geprüft werden. Dabei gilt die Regel, möglichst nur eine und – unter mehreren – die einfachste mit der Beobachtung vereinbare Hypothese zu wählen. Wenn also von einem klinisch einheitlichen Merkmal zugleich mehrere Stammbaumtypen beobachtet wurden, wäre erst zu prüfen, ob diese Beobachtung mit der Erbhypothese der Unterdominanz (oder Überrezessivität) allein vereinbar ist, bevor man diesem Merkmal zum Beispiel mehrere Erbgänge zuschreibt oder die sporadischen Fälle als nichterbliche Phänokopien erklärt.

Eine Berechnung der Wahrscheinlichkeit für die einzelnen Stammbaumformen, wie sie hier versucht wird, hat somit neben der theoretischen noch die praktische Bedeutung als statistische Prüfmethode für ein gegebenes familienpathologisches Material. Diese Methode wird hier jedoch nur für Unterdominanz ausgearbeitet, da dieser Erbgang häufig vorkommt und gegenüber der *biologisch problematischeren* Überrezessivität eine einfachere Hypothese darstellt.

In einer früheren Arbeit wurde an einem einfachen Modell nachgewiesen, daß bei Unterdominanz in Abhängigkeit von Penetranz und Untersuchungs-bereich sogenannte relative Solitärfälle auftreten. Diese Berechnungen haben jedoch nur theoretisch-qualitativen Wert. Zur Berechnung der zu erwartenden *quantitativen* Verhältnisse wird nunmehr ein etwas anderes Modell gewählt. Insbesondere wird für die praktische Anwendung auf ein gewonnenes Material die Probandenauslese, die in der früheren Arbeit ganz vernachlässigt worden war, berücksichtigt.

I. Das Stammbaummodell

Das unterdominant vererbte Merkmal (Gen A) soll so selten sein, daß nur mit dem Elterngenotypus $Aa \times aa$ gerechnet zu werden braucht. Infolgedessen können nirgends im Stammbaum Homozygote (AA) auf-

treten. Bei der Kopulation $Aa \times aa$ kann auch jedesmal die genotypisch unbelastete Elternseite (aa) weggelassen werden¹.

Das Stammbaummodell sieht also eine vom Probanden (Genotyp Aa) aus zurückgehende direkte Elternfolge (Genotyp Aa) vor. Der Proband und jedes dieser Aa -Eltern können Geschwister haben. Wir beschränken jedoch das Modell auf zwei Generationen ($F1, P1$), was den Möglichkeiten einer direkten Familienuntersuchung gewöhnlich entspricht. Bei ausgedehnter untersuchten Stammbäumen genügt die Feststellung, welchem Typ sie jeweils angehören, wenn man nur die beiden ersten Generationen ($F1, P1$) betrachtet. Das endgültige Modell besteht also aus:

1. der Filialgeschwisterschaft (Proband und Probandengeschwister);
2. dem Aa -Elter und
3. den Geschwistern dieses Elters.

Es ist leicht einzusehen, daß bei Unterdominanz außer dem Probanden dann kein weiterer Merkmalsträger im Stammbaum vorkommt, wenn zufällig a) weder das Elter manifestiert hat, noch b) eine der übrigen Personen das Gen erhalten hat noch c) eine der übrigen Personen zwar das Gen erhalten, aber nicht manifestiert hat. Gibt es aber unter den Geschwistern des Probanden Genträger und manifestieren sie auch, kommt der Typ G zustande. Treten manifeste Elterngeschwister auf, liegt der Typ U vor und manifestiert das Elter selbst, ergibt sich der Typ R . Das Entstehen jedes einzelnen Stammbaumtyps ist zufällig, und so kommt jedem auch eine *berechenbare Wahrscheinlichkeit* zu.

II. Die Berechnung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der vier Stammbaumtypen bei Unterdominanz

Genzuteilung und Genmanifestation bestimmen den Phänotyp des einzelnen Individuums im Stammbaummodell. Daß Proband und Elter vom Genotyp Aa sind, ist eine Voraussetzung des Modells. Die Wahrscheinlichkeit der Genzuteilung an Geschwister des Probanden respektive des Elters ist durch die Elternkonstellation $Aa \times aa$ gegeben und beträgt für jedes Geschwister somit $\frac{1}{2}$.

Die Penetranz p sei als Wahrscheinlichkeit, mit der die Manifestation des Gens A zu erwarten ist, definiert. Diese Penetranz kann $0 < p \leq 1$ sein. Im

¹ Die Stammbäume werden familienpathologisch durch Untersuchung beider Elternseiten gewonnen. Bei Typ U und R ist die Bestimmung der belasteten Seite eindeutig möglich. Dagegen bleibt die genotypisch belastete Seite bei Typ S und G phänotypisch unerkant. In diesem Fall kann man den Umfang der belasteten Elterngeschwisterschaft als Durchschnitt der beiden Elterngeschwisterschaften bestimmen oder – besser – man läßt durch Münzenwurf den Zufall entscheiden, welche Elternseite als belastet zu gelten hat.

Grenzfall $p=1$ handelt es sich um regelmäßige Dominanz, bei Unterdominanz ist $0 < p < 1$. p wird als Konstante angenommen, die in allen Generationen gleich groß und vom Alter der Personen unabhängig ist. Vom Probanden abgesehen, der als Merkmalsträger vorausgesetzt ist, ist das Elter mit der Wahrscheinlichkeit p Merkmalsträger, mit der Wahrscheinlichkeit $1-p$ nicht Merkmalsträger. Für jedes Probandengeschwister respektive Eltergeschwister gilt, daß es mit der Wahrscheinlichkeit $\frac{1}{2}$ Genträger, als Genträger mit der Wahrscheinlichkeit p manifestiert, also mit der Wahrscheinlichkeit $v = \frac{1}{2}p$ Merkmalsträger, mit der Wahrscheinlichkeit $w = 1 - \frac{1}{2}p$ kein Merkmalsträger ist.

Das Stammbaummodell ist aus den drei Elementen 1. Filialgeschwisterschaft, 2. Elter und 3. Eltergeschwister gebildet. Für jedes dieser drei Elemente ist die Wahrscheinlichkeit zu berechnen.

Die Wahrscheinlichkeit, mit der in einer Filialgeschwisterschaft von s Personen r Merkmalsträger auftreten, sei $F(r)$.

Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Elter Merkmalsträger ist oder nicht, sei E .

Die Wahrscheinlichkeit, mit der von t Eltergeschwistern u Merkmalsträger sind, sei $P(u)$.

Die Wahrscheinlichkeit für den sich aus den genannten Elementen zusammensetzenden Stammbaumtyp selbst sei $W(r, u)$.

Jedes der drei Elemente ist hinsichtlich Manifestation oder Nichtmanifestation von den beiden anderen unabhängig. Wenn aber $F(r)$, E und $P(u)$ Wahrscheinlichkeiten unabhängiger Ereignisse sind, gilt der Multiplikationssatz, und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines der vier Stammbaumtypen ist durch das Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten für die drei Elemente gegeben, also

$$W(r, u) = F(r) \cdot E \cdot P(u).$$

Es folgt nunmehr die Berechnung der Einzelwahrscheinlichkeiten.

1. Die *Probandengeschwisterschaft* – Wahrscheinlichkeit $F(u)$ – bestehe aus s Geschwistern einschließlich Proband. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Nachkomme der Eltern $Aa \times aa$ Merkmalsträger ist, beträgt, wie oben gezeigt, $v = \frac{1}{2}p$. Die Wahrscheinlichkeit, nicht Merkmalsträger zu sein, ist dann $w = 1 - \frac{1}{2}p$. Für die Geschwisterschaft vom Umfang s beträgt die Wahrscheinlichkeit, daß r Geschwister Merkmalsträger, $s-r$ nicht Merkmalsträger sind,

$$F(r) = \binom{s}{r} v^r w^{s-r} \quad (1).$$

Nun ist aber zu beachten, daß in einem von Probanden her gewonnenen Stammbaummaterial keine Filialgeschwisterschaft ohne Merkmalsträger

enthalten sein kann. Dieser Effekt der Probandenauslese ist also zu korrigieren. Dabei kann man im einen Grenzfall die Annahme machen, daß im Material jeder Merkmalsträger als Proband erfaßt wurde, so daß alle Geschwisterschaften mit mindestens einem Merkmalsträger vertreten sind und lediglich die merkmalsfreien, vom Elternpaar $Aa \times aa$ abstammenden Geschwisterschaften unerfaßt blieben: «vollständige Auslese». In diesem Fall ist Gleichung (1) durch die Wahrscheinlichkeit, daß mindestens eines der s Geschwister Merkmalsträger sei, also $1-w^s$ zu dividieren, womit sich für die vollständige Auslese die abgeschnittene Binomialverteilung

$$F(r) = \frac{1}{1-w^s} \binom{s}{r} v^r w^{s-r} \quad (2)$$

ergibt.

Im anderen Grenzfall (nämlich, wenn die Wahrscheinlichkeit für einen Merkmalsträger, Proband zu werden, sehr klein, praktisch gleich Null ist) muß berücksichtigt werden, daß Geschwisterschaften mit mindestens einem Merkmalsträger um so mehr Chancen haben, über einen Probanden in das Material zu gelangen, je mehr Merkmalsträger sie enthalten. Man kann schließlich annehmen, daß Geschwisterschaften mit zwei Merkmalsträgern die doppelte, solche mit drei die dreifache usw. Wahrscheinlichkeit haben, in das Material aufgenommen zu werden. Eine solche Probandenauslese nennt man «einfache Auslese».

Unter diesen Voraussetzungen ist

$$F(r) = \binom{s-1}{r-1} v^{r-1} w^{s-r} \quad (3).$$

Die Auslese wird also dadurch korrigiert, daß die Probanden abgezogen und nur noch die übrigen Geschwister betrachtet werden. Da jetzt $r = 0$ sein kann, ergibt sich eine unabgeschnittene Binomialverteilung.

Die Art der Auslese wirkt sich nicht nur auf die Merkmalshäufigkeit in den Geschwisterschaften, sondern entsprechend auch auf die Wahrscheinlichkeiten, mit der die einzelnen Stammbaumtypen ins Material gelangen, aus. Aus praktischen Gründen sind daher beide Grenzfälle der Auslese zu behandeln. Welcher der beiden zu wählen ist oder ob man die tatsächliche Verteilung im Sinne der «unvollständigen mehrfachen Auslese» zwischen den Resultaten der vollständigen und einfachen Auslese zu vermuten hat, hängt jeweils von der Art der Materialgewinnung etc. ab. Eine ausführliche Behandlung und Ableitung der Auslesekorrekturen findet sich bei Kälin.

2. Die Wahrscheinlichkeit E für die beiden möglichen elterlichen Phänotypen ist für den Fall des Merkmalbesitzes p , für den Fall des Merkmal-nichtbesitzes $1-p$.

3. Die Parentalgeschwisterschaft (ohne Elter; Wahrscheinlichkeit $P[u]$) stammt ebenfalls von einer Elternschaft $Aa \times aa$ ab, die Wahrscheinlichkeiten v und w sind also auch $\frac{1}{2}p$ und $1 - \frac{1}{2}p$. Die Wahrscheinlichkeit, daß von t Eltergeschwistern u Merkmalsträger, $t-u$ keine Merkmalsträger sind, beträgt

$$P(u) = \binom{t}{u} v^u w^{t-u} \quad (4).$$

Da unter den Elterngeschwistern $u = 0$ sein kann, liegt keine abgeschnittene Verteilung vor.

Für die Stammbaumtypen S , G , U und R sind nunmehr die Einzelwahrscheinlichkeiten auf Grund der obigen Formeln (2) bis (4) zu berechnen.

1. Für die *Filialgeschwisterschaft* gelten die Formeln (2) und (3). Beim Typ S ist nur der Proband Merkmalsträger, keines seiner Geschwister ist befallen.

a) Bei vollständiger Auslese sind also von s Geschwistern $r-1$ Merkmalsträger. Die Wahrscheinlichkeit für diesen Fall beträgt nach (2)

$$F_S = \frac{1}{1-w^s} \binom{s}{1} v w^{s-1}.$$

b) Bei einfacher Auslese sind von $s-1$ Geschwistern $r-1 = 0$ Merkmalsträger; so ist nach (3)

$$F_S = \binom{s-1}{0} v^0 w^{s-1} = w^{s-1}.$$

Beim Typ G muß außer dem Probanden mindestens noch ein Geschwister Merkmalsträger sein, das heißt F_G ist die Gegenwahrscheinlichkeit zu F_S .

c) Für einfache Auslese ergibt sich also

$$F_G = 1 - w^{s-1}.$$

d) Für vollständige Auslese erhält man

$$F_G = 1 - \frac{1}{1-w^s} \binom{s}{1} v w^{s-1}.$$

Für die Typen U und R ist es gleichgültig, ob die Probandengeschwister merkmalsfrei sind oder nicht. Infolgedessen ist für beide Auslesearten

$$F_U = F_R = F_S + F_G = 1.$$

2. Die *Elternphänotypen* verhalten sich in den Stammbaumtypen S , G und U so, daß ein merkmalsfreies Elter auftritt, also ist

$$E_S = E_G = E_U = 1 - p.$$

Der *Typ R* erfordert ein befallenes Elter, das mit der Wahrscheinlichkeit

$$E_R = p$$

zu erwarten ist.

3. Welchen Forderungen müssen die *Elterngeschwister* in den einzelnen Stammbaumformen genügen? Im Stammbaum vom *Typ S und G* dürfen unter *t* Eltergeschwistern keine Merkmalsträger auftreten, das heißt in der Gleichung (4) ist $u = 0$ zu setzen. Er ergibt sich

$$P_S = P_G = \binom{t}{0} v^0 w^{t-0} = w^t.$$

Der *Typ U* dagegen erfordert mindestens einen Merkmalsträger unter *t* Geschwistern, infolgedessen ist, analog zu F_G ,

$$P_U = 1 - \binom{t}{0} v^0 w^{t-0} = 1 - w^t.$$

Für den *Typ R* ist es wieder gleichgültig, ob Elterngeschwister befallen sind oder nicht, so daß

$$P_R = w^t + 1 - w^t = 1$$

ist.

Wir fassen die gefundenen Einzelwahrscheinlichkeiten zusammen:

1. Wahrscheinlichkeit für Filialgeschwisterschaft

a) vollständige Auslese:

$$\text{Typ S: } F_S = \frac{1}{1-w^s} \binom{s}{1} v w^{s-1}$$

$$\text{Typ G: } F_G = 1 - \frac{1}{1-w^s} \binom{s}{1} v w^{s-1}$$

$$\text{Typ U: } F_U = 1$$

$$\text{Typ R: } F_R = 1$$

b) einfache Auslese:

$$\text{Typ S: } F_S = w^{s-1}$$

$$\text{Typ G: } F_G = 1 - w^{s-1}$$

$$\text{Typ U: } F_U = 1$$

$$\text{Typ R: } F_R = 1$$

2. Wahrscheinlichkeit für Elter

$$\text{Typ S: } E_S = 1 - p$$

$$\text{Typ G: } E_G = 1 - p$$

$$\text{Typ U: } E_U = 1 - p$$

$$\text{Typ R: } E_R = p$$

3. Wahrscheinlichkeit für Parentalgeschwister

$$\text{Typ S: } P_S = w^t$$

$$\text{Typ G: } P_G = w^t$$

$$\text{Typ U: } P_U = 1 - w^t$$

$$\text{Typ R: } P_R = 1$$

Die Wahrscheinlichkeiten für die einzelnen Stammbaumtypen selbst werden als Produkte obiger Einzelwahrscheinlichkeiten gebildet:

Für ein Material, das unter den Bedingungen der *vollständigen Auslese* gewonnen wurde, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von

$$\text{Typ S: } W_S = F_S \cdot E_S \cdot P_S = \frac{1}{1-w^s} \binom{s}{1} v w^{s-1} (1-p) w^t \quad (5a)$$

$$\text{Typ G: } W_G = F_G \cdot E_G \cdot P_G = \left(1 - \frac{1}{1-w^s} \binom{s}{1} v w^{s-1}\right) (1-p) w^t \quad (6a)$$

$$\text{Typ U: } W_U = F_U \cdot E_U \cdot P_U = (1-p) (1-w^t) \quad (7) \text{ und}$$

$$\text{Typ R: } W_R = F_R \cdot E_R \cdot P_R = p \quad (8)$$

Die Erwartungswerte für die vier Stammbaumtypen sind in einem der *einfachen Auslese* unterliegenden Material für

$$\text{Typ S: } W_S = F_S \cdot E_S \cdot P_S = w^{s-1} (1-p) w^t \quad (5b)$$

$$\text{Typ G: } W_G = F_G \cdot E_G \cdot P_G = (1-w^{s-1}) (1-p) w^t \quad (6b)$$

$$\text{Typ U: } W_U = F_U \cdot E_U \cdot P_U = (1-p) (1-w^t) \quad (7) \text{ und}$$

$$\text{Typ R: } W_R = F_R \cdot E_R \cdot P_R = p \quad (8)$$

Zusammen ergibt $W_S + W_G + W_U + W_R = 1$.

Die Wahrscheinlichkeiten werden nunmehr durch Einsetzen der Geschwisterzahlen s und t sowie der Penetranz in die Gleichungen (5) bis (8) berechnet. Die Rechnung wird durch Benützung eines Tafelwerks, etwa der «Tables of the Binomial Probability Distribution» vereinfacht. Außerdem werden in einem Anhang die für die Berechnung erforderlichen Einzelwahrscheinlichkeiten (F_S , F_G , E , P_S , P_G und P_U) für Generationen bis zu 10 Personen und Penetranzen von 0,1 bis 1,0 in Tabellenform mitgeteilt (Tab. 2). Für F_U , F_R und P_R ist immer 1 zu setzen.

III. Anwendung und Folgerungen

Als Beispiel werde die Wahrscheinlichkeit der vier Stammbaumformen bei Unterdominanz mit der Penetranz von $p = 0,4$ für ein Stammbaummodell berechnet, das aus zwei Generationen mit je drei Personen besteht. Es wird einfache Auslese angenommen. Damit ist $s-1 = 2$ und $t = 2$. Setzt man in das folgende Schema die entsprechenden Werte (vergleiche Tabellen im Anhang) ein, erhält man

	W	F	E	P
W_S	$= 0,64 \cdot 0,6 \cdot 0,64$	$= 0,2458$		
W_G	$= 0,36 \cdot 0,6 \cdot 0,64$	$= 0,1382$		
W_U	$= 1 \cdot 0,6 \cdot 0,36$	$= 0,2160$		
W_R	$= 1 \cdot 0,4 \cdot 1$	$= 0,4000$		
				<u>1,0000</u>

Man hat also bei einer Penetranz von 40% unter Stammbäumen dieses Generationen- und Personenumfangs bei einfacher Auslese etwa

25% Stammbäume vom Typ S,
 14% Stammbäume vom Typ G,
 22% Stammbäume vom Typ U und
 40% Stammbäume vom Typ R

zu erwarten. Erhält man andererseits durch eine Familienforschung eine derartige Verteilung der Stammbaumformen, so ist diese *einheitlich* durch unterdominanten Erbgang des Merkmals mit der Penetranz $p = 0,4$ erklärbar.

Es besteht also weder ein Grund, die 25% Solitärfälle als «nichterblich» aus dem Material auszuscheiden, noch ein Grund, das Material in drei Erbgänge einzuteilen, indem man eine rezessive, unterdominante oder sogar noch regelmäßig dominante Form desselben Merkmals unterscheidet. Die Beobachtung wird vielmehr zwanglos durch die einzige und einfache Hypothese der Unterdominanz erklärt.

Die Häufigkeitskurven der vier Typen in Abhängigkeit von der Penetranz zeigt für dieses Stammbaumbeispiel die Abbildung 2. Die dazugehörigen Zahlen gibt Tabelle 1 an. Aus der Abbildung 2 ist ersichtlich, daß die Wahrscheinlichkeit des Typs S mit wachsendem p von 1 auf 0 absinkt. Für den Typ G steigt zunächst die Kurve an, erreicht das Maximum von etwa 14% bei $p = 0,298$, sinkt dann aber wieder gegen 0 ab. Der Höchstwert für Typ U liegt mit zirka 22% bei der Penetranz 0,47, dann geht die Wahrscheinlichkeit auf 0 zurück. Die Häufigkeit des Typs R dagegen steigt linear mit der Penetranz von 0 bis 1 an.

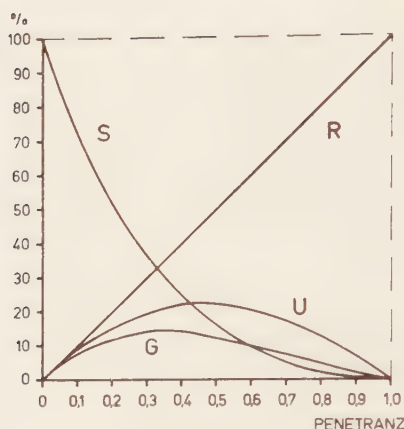


Abb. 2. Wahrscheinlichkeiten WS, WG, WU und WR für ein Stammbaummodell von 2 Generationen zu je 3 Personen in Abhängigkeit von der Penetranz (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1

Wahrscheinlichkeiten für Stammbaumformen vom Typ S, G, U und R bei einem Beispiel von 2 Generationen zu je 3 Personen in Abhängigkeit von der Penetranz p (vgl. Abb. 2)

p	Typ S	Typ G	Typ U	Typ R
0,1	,7330	,0792	,0878	,1000
0,2	,5249	,1231	,1520	,2000
0,3	,3654	,1404	,1942	,3000
0,4	,2458	,1382	,2160	,4000
0,5	,1582	,1230	,2188	,5000
0,6	,0960	,1000	,2040	,6000
0,7	,0536	,0732	,1732	,7000
0,8	,0259	,0461	,1280	,8000
0,9	,0091	,0211	,0698	,9000
1,0	,0000	,0000	,0000	1,0000

Das *Direktverfahren der Penetranzbestimmung* bezieht bekanntlich die Anzahl kranker Eltern auf die Gesamtzahl der Fälle (Probanden). Sind also z. B. 40 Eltern von 100 Probanden befallen, ist $p = 40/100 = 0,4$. Das bedeutet aber gleichzeitig, daß das Material 40% R-Stammbäume enthält. 40% Stammbäume vom Typ R aber sind andererseits auf Grund obiger Berechnung bei Unterdominanz mit $p = 0,4$ zu erwarten. Es wird daraus unmittelbar klar, daß es zu einer falschen Erhöhung der Penetranz führen muß, wenn man das Material um die Solitärfälle verringern würde. Denn was geschieht, wenn man in unserem Beispiel die 25 Solitärfälle als «nicht-erblich» ausschaltet? Mit der Direktmethode erhält man aus den 75 «erblichen» Fällen eine Penetranz von $p = 40/75 = 0,53$. Außerdem ist ja noch zu beachten, daß eine Penetranz von 53% selbst wieder etwa 14% Solitärfälle und keineswegs ein ausschließlich «familiäres» Material bedingen

würde! Würde man dagegen das Material in eine rezessive (Typ S und G) und eine unterdominante (Typ U und R) Form einteilen und die Penetranz der unterdominanten Form bestimmen, erhielte man $p = 40/62 = 0,64$. Nur bei totaler Auswertung des Materials ergibt sich die Penetranz 0,4, die ihrerseits gerade die beobachtete Verteilung der Stammbaumformen bedingt. Daß sich die genannten Unterteilungen des Materials nicht nur auf die Penetranzberechnung, sondern auch auf die Berechnung der Merkmals-häufigkeit in den Geschwisterreihen und der Mutationsraten verfälschend auswirken, sei hier nur erwähnt.

Infolgedessen sollte man bei familienpathologischen Untersuchungen folgende Regel beachten:

Solange man aus anderen Gründen (klinischer, morphologischer etc. Art) keine Veranlassung hat, von einem Merkmal mehrere Phänokopien zu unterscheiden, ist es im Sinne der Sparsamkeit in der Aufstellung von Hypothesen methodisch angebracht, zunächst das *ungeteilte* familienpathologische Material zu analysieren, die Penetranz aus dem vollständigen Material zu berechnen und die Wahrscheinlichkeiten für die Stammbaumformen S bis R theoretisch zu bestimmen. Ergibt der statistische Vergleich mit dem χ^2 -Test keine signifikante Abweichung der beobachteten von den erwarteten abs. Häufigkeiten der verschiedenen Stammbaumtypen, ist die Hypothese, daß allen Stammbäumen *einheitlich* Unterdominanz mit der Penetranz p zugrundeliege, am nächstliegenden. Eine Trennung des Materials in familiäre und nichtfamiliäre Fälle einerseits, in Formen verschiedener Erbgänge andererseits führte hier nur zu einer fehlerhaften Penetranzerhöhung und zu einer überflüssigen Aufstellung von Hypothesen. Da sich die geschilderte statistische Prüfmethode erst bei einem größeren Material anwenden läßt, ist ganz besondere Zurückhaltung in der Bestimmung des Erbgangs anhand weniger Einzelfälle geboten.

Anhang

Die Wahrscheinlichkeiten der vier Stammbaumtypen lassen sich mit Hilfe der *nachstehenden Tabelle 2 a-e* schnell berechnen, indem man die erforderlichen Faktoren für die Penetranz $= p$, die Geschwisterzahlen s (Filiageschwister einschließlich Proband) und t (Parentalgeschwister ohne Elter) mit Berücksichtigung der Auslese daraus abliest und nach folgendem Schema multipliziert (vergleiche Seite 314):

$$\begin{aligned} W_S &= F_S \cdot E_S \cdot P_S = \\ W_G &= F_G \cdot E_G \cdot P_G = \\ W_U &= 1 \cdot E_U \cdot P_U = \\ W_R &= 1 \cdot E_R \cdot 1 = \end{aligned}$$

Tabelle 2

a) FS (vollständige Auslese)

p	^s	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0,1	1,0000	,9744	,9495	,9245	,9001	,8762	,8561	,8298	,8072	,7852	
0,2	1,0000	,9474	,8967	,8479	,8010	,7561	,7130	,6718	,6324	,5948	
0,3	1,0000	,9189	,8424	,7709	,7038	,6410	,5829	,5288	,4788	,4326	
0,4	1,0000	,8889	,7869	,6938	,6092	,5329	,4644	,4031	,3488	,3007	
0,5	1,0000	,8571	,7298	,6172	,5186	,4331	,3595	,2967	,2435	,1989	
0,6	1,0000	,8235	,6712	,5416	,4330	,3428	,2693	,2097	,1622	,1246	
0,7	1,0000	,7879	,6115	,4680	,3534	,2636	,1943	,1418	,1025	,0735	
0,8	1,0000	,7500	,5510	,3970	,2811	,1957	,1344	,0911	,0611	,0405	
0,9	1,0000	,7097	,4899	,3297	,2168	,1398	,0885	,0553	,0340	,0208	
1,0	1,0000	,6667	,4286	,2667	,1612	,0953	,0551	,0313	,0176	,0098	

b) FG (vollständige Auslese)

p	^s	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0,1	—	,0256	,0505	,0755	,0999	,1238	,1439	,1702	,1928	,2148	
0,2	—	,0526	,1033	,1521	,1990	,2439	,2870	,3282	,3676	,4052	
0,3	—	,0811	,1576	,2291	,2962	,3590	,4171	,4712	,5212	,5674	
0,4	—	,1111	,2131	,3062	,3908	,4671	,5356	,5969	,6512	,6993	
0,5	—	,1429	,2702	,3828	,4814	,5669	,6405	,7033	,7565	,8011	
0,6	—	,1765	,3288	,4584	,5670	,6572	,7307	,7903	,8378	,8754	
0,7	—	,2111	,3885	,5320	,6466	,7364	,8057	,8582	,8975	,9265	
0,8	—	,2500	,4490	,6030	,7189	,8043	,8656	,9089	,9389	,9595	
0,9	—	,2903	,5101	,6703	,7832	,8602	,9115	,9447	,9660	,9792	
1,0	—	,3333	,5714	,7333	,8388	,9047	,9449	,9687	,9824	,9902	

c) FS (einfache Auslese), PS und PG

p	^s _t	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,1		,9500	,9025	,8574	,8145	,7738	,7351	,6983	,6634	,6302
0,2		,9000	,8100	,7290	,6561	,5905	,5314	,4783	,4305	,3874
0,3		,8500	,7225	,6141	,5220	,4437	,3771	,3206	,2725	,2316
0,4		,8000	,6400	,5120	,4096	,3277	,2621	,2097	,1678	,1342
0,5		,7500	,5625	,4219	,3164	,2373	,1780	,1335	,1001	,0751
0,6		,7000	,4900	,3430	,2401	,1681	,1176	,0824	,0576	,0404
0,7		,6500	,4225	,2746	,1785	,1160	,0754	,0490	,0319	,0207
0,8		,6000	,3600	,2160	,1296	,0778	,0467	,0280	,0168	,0101
0,9		,5500	,3025	,1664	,0915	,0503	,0277	,0152	,0084	,0046
1,0		,5000	,2500	,1250	,0625	,0312	,0156	,0078	,0039	,0020

d) FG (einfache Auslese) und PU

$\frac{s-1}{t} =$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
p									
0,1	,0500	,0975	,1426	,1855	,2262	,2649	,3017	,3366	,3698
0,2	,1000	,1900	,2710	,3439	,4095	,4686	,5217	,5695	,6126
0,3	,1500	,2775	,3859	,4780	,5563	,6229	,6794	,7275	,7684
0,4	,2000	,3600	,4880	,5904	,6723	,7379	,7903	,8322	,8658
0,5	,2500	,4375	,5781	,6836	,7627	,8220	,8665	,8999	,9249
0,6	,3000	,5100	,6570	,7599	,8319	,8824	,9176	,9424	,9596
0,7	,3500	,5775	,7254	,8215	,8840	,9246	,9510	,9681	,9793
0,8	,4000	,6400	,7840	,8704	,9222	,9533	,9720	,9832	,9899
0,9	,4500	,6975	,8336	,9085	,9497	,9723	,9848	,9916	,9954
1,0	,5000	,7500	,8750	,9375	,9688	,9844	,9922	,9961	,9980

e) ES, EG, EU, ER

p	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
ES										
EG	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0
EU										
ER	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0

Zusammenfassung

Mit Beschränkung auf den autosomalen monohybriden, dominanten und rezessiven Erbgang seltenerer Merkmale wird untersucht, ob die Beobachtung verschiedener Stammbaumformen bei ein und demselben Merkmal zur Annahme mehrerer Erbgänge berechtigt. Es wird gezeigt, daß allein die fakultative Manifestation eines dominanten Gens (Unterdominanz) Solitärfälle, Geschwisterfälle, sogenannte unregelmäßig und regelmäßig dominante Stammbäume bedingt.

Für ein Stammbaummodell von zwei Generationen werden in Abhängigkeit von Penetranz und Personenzahl die Erwartungswerte dieser Aszendenzstammbaumtypen bei vollständiger und einfacher Probandenauslese berechnet. Für die praktische Anwendung werden die erforderlichen Wahrscheinlichkeiten in Tabellen mitgeteilt.

Es ergibt sich keine Berechtigung, aus einem familienpathologischen Material die Solitärfälle auszuschalten oder mehrere Erbgänge anzunehmen, wenn bei einem sonst identischen Merkmal die beobachteten Häufigkeiten der Stammbaumformen von den aus der beobachteten Penetranz errechneten theoretischen Häufigkeiten statistisch (χ^2 -Test) nicht abweichen.

Summary

The aim of the present work is to clarify if and when the occurrence of more types of pedigrees displaying the same hereditary trait justifies the hypothesis of different modes of transmission. Only rare, autosomal, monohybrid, dominant or recessive traits are considered.

It is demonstrated that a reduced rate of manifestation of a dominant gene may give rise to pedigrees of more types: isolated cases, cases in one generation only, irregular and regular dominant transmission.

Using a model covering two generations only the expected frequencies of these different types of pedigrees are calculated in accordance with the rate of manifestation of the gene in question and the number of individuals, due respect being paid to the method of ascertainment. Some of these figures have been tabulated by the author.

It is concluded that it is unjustified to exclude isolated cases from a family material or to postulate different genetic types with specific ways of transmission, if the observed frequencies of the different types of pedigrees of a homogenous trait do not deviate significantly from the frequencies calculated on the basis of the observed manifestation rate.

Résumé

En tenant compte seulement du mode autosomale monohybride dominant et récessif, l'auteur discute la question si la constatation d'arbres généalogiques avec transmission différente d'une même affection permet d'admettre plusieurs formes de transmission. Il démontre qu'une manifestation facultative d'un gène dominant (sup-dominance) se manifeste par des cas solitaires, des cas familiaux et des arbres généalogiques avec dominance irrégulière et régulière.

Se basant sur un arbre généalogique schématique de deux générations, il calcule la probabilité des différents types d'ascendance en rapport avec la pénétrance et le nombre d'individus en tenant compte d'une sélection complète et simple des probants. Les différentes probabilités sont réunies dans des tableaux.

Il n'est pas permis d'exclure d'un matériel hérédo-pathologique les cas solitaires ou d'admettre plusieurs modes de transmission lorsque les différentes formes de transmission d'un même caractère ne dévient pas statistiquement (test du chi-carré) de la probabilité théorique calculée d'après la pénétrance observée.

LITERATUR

- Batschelet, E.*: mündliche Mitteilung.
- Becker, P.E.*: Dystrophia musculorum progressiva (Thieme, Stuttgart 1953).
- Franceschetti, A.; Klein, D.; Forni, S. and Babel, J.*: Social aspects of heredity in ophthalmology. Int. Ophthalm. Kongress, London 1950, pp. 157–283.
- Franceschetti, A. und Schnyder, U.W.*: Versuch einer klinisch-genetischen Klassifizierung der hereditären Palmoplantarkeratosen unter Berücksichtigung assoziierter Symptome. *Dermatologica* 120: 154–178 (1960).
- Geppert, H. und Koller, S.*: Erbmathematik. Theorie der Vererbung in Bevölkerung und Sippe (Quelle und Meyer, Leipzig 1938).
- Kälin, A.*: Einfluß der Auslese auf die Schätzung von Merkmalshäufigkeiten in Geschwisterreihen in der Humangenetik. *Arch. Klaus-Stift. Vererb.Forsch.* 30: 546–553 (1955).
- Kälin, A.*: Statistische Prüf- und Schätzverfahren für die relative Häufigkeit von Merkmalsträgern in Geschwisterreihen bei einem der Auslese unterworfenen Material mit Anwendung auf das Retinagliom. *Arch. Klaus-Stift. Vererb.Forsch.* 30: 263–485 (1955).
- Klunker, W.*: Zur Frage der Solitärfälle. *Arch. Klaus-Stift. Vererb.Forsch.* 34: 265–270 (1959).
- Tables of the Binomial Probability Distribution.* U.S. Gov. Printing Office, Washington (1949).
- Touraine, A.*: Classification des épidermolyses bulleuses. *Ann. Derm. Syph.* 8: 221 (1942).

Adresse des Autors: Dr. W. Klunker, Dermatologische Universitätsklinik, Gloriastrasse 31, Zürich (Schweiz)

A PROPOSED STANDARD SYSTEM OF NOMENCLATURE OF HUMAN MITOTIC CHROMOSOMES

By an International Study Group

The rapid growth of knowledge of human chromosomes in several laboratories, following advances in technical methods, has given rise to several systems by which the chromosomes are named. This has led to confusion in the literature and so to the need for resolving the differences. Consequently, at the suggestion of Dr. *C. E. Ford*, a small study group was convened to attempt the formulation of a common system of nomenclature. The meeting was arranged, through the good offices of Dr. *T. T. Puck*, to be held at Denver, in the University of Colorado, under the auspices of the Medical School. The meeting of this study group was made possible by the support of the American Cancer Society, to whom grateful thanks are due. For practical reasons, it was decided to keep the group as small as possible and to limit it to those human cytologists who had already published karyotypes.¹ In addition, three counselors were invited to join the group to guide and aid the discussions and, if necessary, to arbitrate. Fortunately, the last office did not prove necessary, and it was possible by mutual agreement to arrive at a common system which has flexibility.

It was agreed that the principles to be observed by the system should be simplicity and freedom, as far as possible, from ambiguity and risks of confusion, especially with other systems of nomenclature in human genetics.

¹) In contemporary publications the terms karyotype and idiogram, have often been used indiscriminately. We would recommend that the term, *karyotype*, should be applied to a systematized array of the chromosomes of a single cell prepared either by drawing or by photography, with the extension in meaning that the chromosomes of a single cell can typify the chromosomes of an individual or even a species. The term, *idiogram*, would then be reserved for the diagrammatic representation of a karyotype, which may be based on measurements of the chromosomes in several or many cells.

It should also be capable of adjustment and expansion to meet the needs of new knowledge of human chromosomes. The system should be agreed to by the greatest possible proportion of cytologists working in the field, but the risk that a minority may be unable to accept the system as a whole should not be allowed to delay adoption by a majority.

It was agreed that the autosomes should be serially numbered, 1 to 22, as nearly as possible in descending order of length, consistent with operational conveniences of identification by other criteria. The sex chromosomes should continue to be referred to as X and Y, rather than by a number, which would be an additional and ultimately, a superfluous appellation.

It was generally agreed that the 22 autosomes can be classified into seven groups, distinction between which can readily be made. Within these groups, further identification of individual chromosomes can in many cases be made relatively easily. Within some groups, especially the group of chromosomes numbered 6-12, including also the X chromosome, the distinctions between the chromosomes are very difficult to make by presently available criteria. However, lesser difficulties are encountered in separating chromosomes 6 and X from the remainder of this group. It is believed that, with very favorable preparations, distinction can be made between most, if not all, chromosomes.

It is proposed that the autosomes first be ordered by placing the seven groups as nearly as possible in descending order of size. Within each group the chromosomes are arranged, for the most part, by size. It was desired specifically to avoid the implication that size relationships have been permanently decided in every instance, but it is hoped that the assignment of numbers will be permanently fixed. In those cases where distinction is at present doubtful, final definition of each chromosome can be left until further knowledge has accrued, though an attempt is made to provide a characterization of each. These principles make it possible to draw up a conspectus of the chromosomes, a table of their quantitative characteristics and a table of the synonyms which authors have already published. These are appended (Tables I, II and III).

Table I

Conspectus of human mitotic chromosomes

Group 1-3	Large chromosomes with approximately median centromeres. The three chromosomes are readily distinguished from each other by size and centromere position.
Group 4-5	Large chromosomes with submedian centromeres. The two chromosomes are difficult to distinguish, but chromosome 4 is slightly longer.

- Group 6-12 Medium sized chromosomes with submedian centromeres. The X chromosome resembles the longer chromosomes in this group, especially chromosome 6, from which it is difficult to distinguish. This large group is the one which presents major difficulty in identification of individual chromosomes.
- Group 13-15 Medium sized chromosomes with nearly terminal centromeres ("acrocentric" chromosomes). Chromosome 13 has a prominent satellite on the short arm. Chromosome 14 has a small satellite on the short arm. No satellite has been detected on chromosome 15.
- Group 16-18 Rather short chromosomes with approximately median (in chromosome 16) or submedian centromeres.
- Group 19-20 Short chromosomes with approximately median centromeres.
- Group 21-22 Very short, acrocentric chromosomes. Chromosome 21 has a satellite on its short arm. The Y chromosome is similar to these chromosomes.

In Table II, showing the diagnostic characters of the chromosomes, three parameters are relied upon. These are: (1) The length of each chromosome relative to the total length of a normal, X-containing, haploid set, i.e., the sum of the lengths of the 22 autosomes and of the X chromosome, expressed per thousand; (2) The arm ratio of the chromosomes expressed as the length of the longer arm relative to the shorter one; and (3) The centromeric index expressed as the ratio of the length of the shorter arm to the whole length of the chromosome. The two latter indices are, of course, related algebraically quite simply, but it is thought useful to present both here. In some chromosomes, the additional criterion of the presence of a satellite is available (Table I), but in view of the apparent morphological variation of satellites, they and their connecting strands are excluded in computing the indices.

Table II shows the range of measurements determined by various workers. Some of the variation expresses the uncertainty due to measurement of relatively small objects; but many of the discrepancies between different workers' observations are due to the measurement of chromosomes at different stages of mitosis and to the effect of different methods of pretreatment and preparation for microscopic study. The ranges shown, therefore, represent the maxima and minima of the means found by different workers using different techniques. However, within any one worker's observations, the variations are not so broad.

Reference should be made to two other matters of nomenclature. In the first place, it is considered that no separate nomenclature for the groups is needed. It is considered that any group to which it may be necessary to refer will be a sequence of those designated by Arabic numerals. Hence, any chromosome group may be referred to by the Arabic numerals of the extreme chromosomes of the group, joined together by a hyphen, e.g., the

Table II
Quantitative characteristics of the human mitotic chromosomes

All measurements were made from cells of normal individuals, except those made by Fraccaro and Lindsten, which included cases of Turner's Syndrome. The column A is the relative length of each chromosome, B is the arm ratio and C the centromere index, as defined in the text.

	Tjio and Puck (6)			Chu and Giles (2)			Lee and Hsu (5)			Fraccaro and Lindsten*			Lejeune and Turpin (4)*			Buckton, Jacobs and Harnden*			Range		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	90	1.1	48	90	1.1	48	85	1.1	49	82	1.1	48	87	1.1	48	83	1.1	48	82-90	1.1	48-49
2	82	1.6	39	83	1.5	40	79	1.6	38	77	1.5	40	84	1.5	40	79	1.6	38	77-84	1.5-1.6	38-40
3	70	1.2	45	72	1.2	46	69	1.2	45	65	1.2	45	67	1.2	46	63	1.2	46	63-72	1.2	45-46
4	64	2.9	26	63	2.9	26	63	2.7	27	62	2.6	28	62	2.6	25	60	2.6	28	60-64	2.6-2.9	25-28
5	58	3.2	24	58	3.2	24	59	2.6	28	60	2.4	29	57	2.4	30	57	2.4	30	57-60	2.4-3.2	24-30
X	59	1.9	34	57	2.8	38	52	1.6	38	54	1.6	38	58	2.2	32	51	1.7	37	51-59	1.6-2.8	32-38
6	55	1.7	37	56	1.8	36	56	1.7	37	54	1.6	38	56	1.7	37	56	1.6	38	54-56	1.6-1.8	36-38
7	47	1.3	43	52	1.9	35	51	1.9	35	50	1.7	37	51	1.8	36	50	1.7	37	47-52	1.3-1.9	35-43
8	44	1.5	29	46	1.7	29	48	1.6	33	47	1.7	37	48	2.4	29	46	1.5	40	44-48	1.5-2.4	29-40
9	44	1.9	40	46	2.4	38	47	1.8	36	45	2.0	33	47	1.9	35	44	2.1	32	44-47	1.8-2.4	32-40
10	43	2.4	27	45	2.3	30	45	2.0	33	45	2.6	34	45	2.6	27	44	1.9	35	43-45	1.9-2.6	27-35
11	43	2.8	34	44	2.1	32	44	2.2	31	43	2.2	31	44	1.6	39	43	1.5	40	43-44	1.5-2.8	31-40
12	42	3.1	24	43	3.1	24	42	1.7	32	43	1.7	37	42	2.8	27	42	2.1	32	42-43	1.7-3.1	24-37
13	35	8.0	11	32	9.7	10	32	5.0	16	34	4.8	17	33	6.8	14	36	4.9	17	32-36	4.8-9.7	10-17
14	32	7.3	12	34	9.5	9	37	4.0	18	35	4.4	19	32	7.0	13	34	4.3	19	32-37	4.3-9.5	9-19
15	29	10.5	9	31	11.9	8	35	4.7	17	33	4.6	22	31	10.0	22	34	3.8	22	29-35	3.8-11.9	8-22
16	32	1.8	36	27	1.6	38	30	1.4	42	31	1.4	42	29	1.4	41	33	1.4	31	27-33	1.4-1.8	31-42
17	29	2.8	26	30	2.1	33	29	2.4	30	30	1.9	35	29	3.1	23	30	1.8	36	30-30	1.8-3.1	23-36
18	24	3.8	21	25	3.8	22	25	2.6	28	27	2.5	29	26	4.2	21	27	2.4	29	24-27	2.4-4.2	21-29
19	22	1.4	41	22	1.9	34	24	1.2	40	25	1.3	43	22	1.4	42	26	1.2	45	22-26	1.2-1.9	34-45
20	21	1.3	44	19	1.3	44	21	1.2	40	23	1.3	43	20	1.2	43	25	1.2	46	19-25	1.2-1.3	40-46
21	18	3.7	21	15	6.8	13	13	2.5	28	19	2.5	29	15	2.3	31	20	2.5	29	13-20	2.3-6.8	13-31
22	17	3.3	23	12	6.0	14	16	2.0	33	17	2.3	30	13	4.0	20	18	2.7	27	12-18	2.0-6.0	14-33
Y	19	∞	0	11	∞	0	18	4.9	17	22	2.9	26	18	∞	0	18	4.9	17	11-22	2.9-∞	0-26

*) Unpublished data

Table II

Synonymy of chromosomes as published by various workers

New Chromosome Number	Tjio and Puck (6)	Chu and Giles (2)	Levan and Hsu (5)	Ford, Jacobs and Lajtha (3)	Bröök, Fraccaro and Lindsten (1)	Lejeune, Turpin and Gautier (4)
{ 1	1	1	1	1	1	G1
{ 2	2	2	2	2	2	G2
{ 3	3	3	3	3	3	G3
{ 4	4	4	4	4	4	G4
{ 5	5	5	5	5	5	G5
{ 6	6	6	6	6 ¹	6	M1
{ 7	7	7	7	(8)	7	M2
{ 8	8	8	8	(9)	8	Md1
{ 9	9	9	9	(11)	9	M3
{ 10	10	10	10	10	10	Md2
{ 11	11	11	11	(12)	11	M4
{ 12	12	12	12	(13)	12	Md3
{ 13	18	14	20	14	14	T1
{ 14	19	15	18	15	15	T2
{ 15	20	13	19	16	13	T3
{ 16	13	17	15	19	16	C1
{ 17	14	16	13	17	17	P1
{ 18	15	18	14	18	18	P2
{ 19	16	19	16	20	19	C2
{ 20	17	20	17	21	20	C3
{ 21	21	21	22	22	21	Vh
{ 22	22	22	21	23	22	Vs
{ X	X	X	X	?(7)	X	X
{ Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

¹⁾ In the published idiogram the chromosomes of group 6-12 (including X) were indicated by discontinuous lines and left unnumbered owing to the uncertainty of discrimination at that time. For the purpose of this table, these chromosomes have been assigned the numbers shown in brackets, in serial order of length.

group of the three longest chromosomes would be Group 1-3. This scheme has the merit of great flexibility. For instance, chromosomes X and 6 may be separated from the Group 6-12 whenever they can be distinguished.

Secondly, there is the problem raised by the abnormal chromosomes which are being encountered in the more recent studies. Their nomenclature was discussed without a definite conclusion being reached. Broadly, it was agreed, however, that any symbol used should avoid incorporating a specific interpretation which was not reasonably established. It was suggested that

arbitrary symbols, prefixed by a designation of the laboratory of origin, should usually be assigned to the abnormal chromosome.

In this connection, two further requisites for coordination of research were discussed. One is the storage of documentation for reference, perhaps in a central depository, additional to what it may be possible to publish. The other is the desirability that cultures be preserved, by the satisfactory methods now used, so that they are available for reference, comparison and exchange.

Some consideration was also given to the desirability of using a uniform system for presenting karyotypes and idiograms, but recognizing that individual variation in taste is involved, rigidity of design was thought undesirable. However, it was recommended that the chromosomes should be arranged in numerical order, with the sex chromosomes near to but separated from the autosomes they resemble. It is desirable that similar ones be grouped together with their centromeres aligned.

It is recognized that choice between the different possible schemes of nomenclature is arbitrary, but that uniformity for ease of reference is essential. Hence, individual preferences have been subordinated to the common good in reaching this agreement. This human chromosomes study group therefore agrees to use this notation and recommends that any who prefer to use any other scheme should, at the same time, also refer to the standard system proposed here.

We are well aware of the wide interest in the work of this study group and realize that this meeting is merely a preliminary to a larger meeting. It is believed that two needs have to be met in this respect. One is for seminars and workshops at which workers in the field may exchange information; such seminars are best arranged regionally. The second need, which may come later, is for international conferences; and we believe that Congresses and other organizations whose interests include human genetics, should promote such meetings.

BIBLIOGRAPHY

1. Böök, J. A.; Fraccaro, M. and Lindsten, J.: Cytogenetical observations in mongolism. *Acta paediat.* 48: 453 (1959).
2. Chu, E. H. Y. and Giles, N. H.: Human chromosome complements in normal somatic cells in culture. *Amer. J. hum. Genet.* 11: 63-79 (1959).
3. Ford, C. E.; Jacobs, P. A. and Lajtha, L.: Human somatic chromosome. *Nature* 181: 1565 (1958).

4. *Lejeune, J.; Turpin, R. et Gautier, M.*: Le mongolisine, premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann. Génét.* 2: 41-49 (1959).
5. *Levan, A. and Hsu, T.C.*: The human idiogram. *Hereditas* 45: 665-672 (1959).
6. *Tjio, J.H. and Puck, T.T.*: The somatic chromosomes of man. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 44: 1229-1237 (1958).

List of Signatories Including Addresses

Participants

J. A. Böök
University of Uppsala
The Inst. for Medical Genetics
V. Agatan 24
Uppsala (Sweden)

E. H. Y. Chu
Biology Division
Oak Ridge National Laboratory
P. O. Box Y
Oak Ridge, Tennessee (USA)

C. E. Ford
Medical Research Council
Radiobiological Research Unit
Harwell, Didcot, Berks (England)

M. Fraccaro
The Inst. for Medical Genetics
V. Agatan 24
Uppsala (Sweden)

D. G. Harnden
Medical Research Council
Group for Research on the General Effects of Radiation
Dept. of Radiotherapy
Western General Hospital
Crewe Road
Edinburgh 4 (Scotland)

T. C. Hsu
Section of Cytology
The University of Texas
M. D. Anderson Hospital and Tumor Inst.
Texas Medical Center
Houston 25, Texas (U.S.A.)

D. A. Hungerford
The Inst. for Cancer Research
7701 Burholme Avenue
Fox Chase
Philadelphia 11, Pa. (U.S.A.)

P. A. Jacobs
Medical Research Council
Group for Research on the General Effects of Radiation
Dept. of Radiotherapy
Western General Hospital
Crewe Road
Edinburgh 4 (Scotland)

J. Lejeune
Université de Paris
Chaire d'Hygiène et de Clinique de la Première Enfance
Hôpital Trousseau
158, Av. du Général Michel-Bizot
Paris 12 (France)

A. Levan
Institute of Genetics
University of Lund
Lund (Sweden)

S. Makino
Zoological Institute
Faculty of Science
Hokkaido University
Sapporo (Japan)

Theodore T. Puck
Department of Biophysics
University of Colorado Medical Center
4200 East Ninth Avenue
Denver 20, Colorado (U.S.A.)

A. Robinson
Department of Biophysics
University of Colorado Medical Center
4200 East Ninth Avenue
Denver 20, Colorado (U.S.A.)

J. H. Tjio
NIAMD-Bldg. 10-3N-116
National Institutes of Health
Bethesda 14, Maryland (U.S.A.)

Counselors

D. G. Catchside, Chairman
Department of Microbiology
The University
Edgbaston
Birmingham 15 (England)

H. J. Muller
Department of Zoology
Indiana University
Bloomington, Indiana (U.S.A.)

Curt Stern
Department of Zoology
University of California
Berkeley 4, California (U.S.A.)

VARIA

Nomenclature of abnormal hemoglobins

In the course of the VIIIth International Congress of Hematology, September 1960, in Tokyo, Japan, 44 members met to discuss the nomenclature of the human hemoglobins. This field is expanding so rapidly that it is not possible even at an International Congress to obtain a full representation of all disciplines and groups of workers. The absence of several distinguished investigators in this field was acutely felt. Nevertheless the VIIIth International Congress of Hematology was considered the best possible occasion for such a gathering. The following recommendations are being sent to appropriate journals so that any of the distinguished investigators not present will be able to criticize them in public.

1. The recommendations on nomenclature made at the Symposium on Abnormal Hemoglobins in Istanbul, 1958, and published in 1959 (1), are endorsed and the letters A-N (with the exception of B), and S are recognized as naming hemoglobins as there defined.

2. The description of the variants of hemoglobin M as M_B, M_M, M_S (from Boston, Milwaukee and Saskatoon respectively) is accepted (2, 3), and it is suggested that new hemoglobins M are described with fully subscripted names until they have been shown to differ from these three when they should be given subscript initials (M_{Iwate}, possibly later M_I).

3. The letters O, P and Q are being allotted to the hemoglobins described under these letters (4, 5, 6).

4. Until the next meeting of the International Congress the letters R-Z (excepting S) should not be allotted to new abnormal hemoglobins but these should be given names of localities. It should be left to the individual workers to choose the most meaningful name from the origin of the propositus, or the laboratory, hospital, town or district where the hemoglobin was found. A new name should not be allotted in this way unless it has been ascertained that the hemoglobin to be named is different from all those adequately described in the literature.

5. Of the two designations of the hemoglobin A₂ variant: A₂' and B₂ (7), the first is found more acceptable. If a third variant should be found it should be named A₂'' and not C₂.

6. The names of the three known peptide chains of human hemoglobin are α , β , and γ (8), and it is suggested that the normal chains should be designated in that way (i.e. not α^A or α^F , β^A and γ^F). The genetic superscript for the normal gene product + (α^+ , β^+ , γ^+) will not be used as it implies to the chemist a positive charge.

7. The expressions β_4 for H and γ_4 for Bart's may be used when their identity is fully accepted. However, until the next meeting of the International Congress the traditional names should be mentioned at least once in each publication.

8. The present custom to describe an abnormal chain by adding the name of the appropriate abnormal hemoglobin in superscript should be maintained ($S = \alpha_2\beta_2^S$; Hopkins-2 = $\alpha_2\text{Hopkins-2}\beta_2$).

9. A polypeptide chain should not be designated with a new small Greek letter (such as δ , ϵ , etc.) until chemical evidence for complete separate identity from the α , β and γ chains (such as exists between these chains themselves) has been established, genetic differences notwithstanding.

10. It is expected that the analysis of the aminoacid sequences in the globin molecule will eventually be followed by a precise chemical nomenclature. Meanwhile if a hemoglobin has been identified by the usual methods of electrophoresis, chromatography, spectroscopy,

alkali denaturation, cold denaturation, and solubility tests, it should be described by the accepted capital letter as hitherto: (S, C, D, G, E, etc.) as recommended by the Working Party meeting at the VIth International Congress, Boston, 1956 (9). If comparison has been made on the same lines and with the same completeness with a hemoglobin carrying the name of a locality that name should be applied. If the abnormal chain is identified this should be indicated by a subscript; (for example: D_α, D_β) and until the full identity by examining the aminoacid sequences has been established this subscript should be followed by a declaration of origin (D_β Los Angeles, G_α Ibadan). This implies that D_γ will have to be renamed D_β Punjab. If two or more of such hemoglobins are then found identical by analysis of the aminoacid sequences, only the name of the hemoglobin which was first discovered and fully defined by the conventional methods should be retained. For example if G_αIbadan and G_αAzuakoli are found to be identical regardless of which the aminoacid sequence has been fully examined first G_αIbadan should be the remaining name. However, until the next meeting of the International Congress the alternative names should be mentioned at least once in each publication.

11. No generally acceptable name was agreed upon for the familial condition in which hemoglobin F persists into adult age without morphological changes of the red cells and without anemia. The term non-microcythemic thalassemia was considered not specific enough as it might equally apply to the familial condition where hemoglobin A₂ is raised without associated morphological changes. If the expression "high F gene" is used this should be done with reservation and only provisionally until further knowledge allows better terminology.

12. If several hemoglobins are present the phenotype should be designated by listing the hemoglobins in order of decreasing concentration regardless of genetical considerations (sickle-cell trait = AS, sickle-cell anemia = SF, sickle-cell thalassemia = SAF, or SFA, etc.)

REFERENCES

1. *Abnormal Haemoglobins*, p. 387 (Blackwell Scientific Publications, Oxford 1959).
2. *Gerald, P.S.*: The electrophoretic and spectroscopic characterization of hemoglobin M. *Blood* 13: 936-949 (1958).
3. *Pisciotta, A.V.; Ebbe, S.N. and Hinz, J.E.*: Clinical and laboratory features of two variants of methemoglobin M disease. *J. Lab. clin. Med.* 54: 73-87 (1959).
4. *Lie-Injo Luan Eng and Sadono*: Haemoglobin 0 (Buginese X) in Sulawesi. *Brit. med. J.* i: 1461-1462 (1958).
5. *Schneider, R.G. and Haggard, M.E.*: Haemoglobin P (the "Galveston" type). *Nature, Lond.* 182: 322-323 (1958).
6. *Vella, F.; Wells, R. H. C.; Ager, J. A. M. and Lehmann, H.*: A haemoglobinopathy involving haemoglobin H and a new (Q) haemoglobin. *Brit. med. J.* i: 752-755 (1958).
7. *Kunkel, H.G.; Ceppellini, R.; Dunn, L.C. and Firsheim, L.*: quoted by *Ceppellini, R.* in *Discussion, Biochemistry of Human Genetics*. p. 134 (Churchill, London 1959).
8. *Schroeder, W.A.*: The chemical structure of normal human hemoglobin. *Progr. Chem. organic nat. Prod.* 17: 322-378 (1959).
9. *Lehmann, H.*: International society of hematology: The hemoglobinopathies. *Blood* 12: 90-92 (1957).

Register rerum ad Vol. 10

- AB0 blood groups, selection in 247, 267
- — — in Switzerland 89
- Africa (East), haptoglobins and transferrins in 17
- Albo-papuloid dystrophy 27
- Asthma bronchiale, *see* Atopic diseases
- Atopic diseases and body type S73
- — family study S35
- — genetic interrelations S38
- — inheritance S18, S60
- — prevalence S12
- — twin study S28
- Blood groups, AB0, selection in 247, 267
- — and Gc groups 48
- — in Switzerland 89
- — *see also* Gc groups, Haptoglobins and Transferrins
- Body type and atopic diseases S73
- Brazil, consanguineous marriages 71
- Bronchial asthma, *see* Atopic diseases
- Cerebral damage, dermatoglyphics in patients with 103, 183
- Chromosomes, human, nomenclature 322
- Consanguineous marriages in Brazil 71
- Deafness, recessive 295
- sex-linked 54
- Dermatoglyphics in patients with cerebral damage 103, 183
- population data 171
- twin data 162
- Dibucaine numbers and pseudocholinesterase levels 1, 241
- Dominance, irregular, and type of pedigrees 305
- Duffy blood groups in Switzerland 99
- Epidemic diseases and AB0 blood groups 267
- Epidermolysis bullosa dystrophica, albo-papuloid variant 27
- Finger prints, *see* Dermatoglyphics
- Gc groups, relation to other blood groups 48
- Haptoglobins in East Africa 17
- — macaca irus 23
- Hay fever, *see* Atopic diseases
- Kell blood groups in Switzerland 98
- Kidd blood groups in Switzerland 100
- Lewis blood groups in Switzerland 100
- Linkage data, statistical analysis 191
- Lutheran blood groups in Switzerland 100
- Macaca irus, haptoglobins in 23
- Manifestation rate and type of pedigrees 305
- MN blood groups in Switzerland 97
- Multifactorial and monofactorial inheritance, comparisons 63
- Multiple sclerosis, family study 33
- Neurodermitis disseminata, *see* Atopic diseases
- Palmar dermatoglyphics, *see* Dermatoglyphics
- Pasteurella pestis and AB0 blood groups 275
- P blood groups in Switzerland 98
- Pedigree types in cases of irregular dominance 305
- Population genetics, AB0 blood groups, selection in 247, 267
- — atopic diseases S4
- — blood groups in Switzerland 89
- — consanguineous marriages in Brazil 71
- — haptoglobins and transferrins in East Africa 17
- — recessive deafness in North Belgium 295
- Pseudocholinesterase levels, inherited variations 1, 241
- Rh blood groups in Switzerland 94
- Rhinitis, allergic, *see* Atopic diseases
- Sclerosis, multiple, *see* Multiple sclerosis
- Selection in AB0 blood groups 247, 267
- Serum groups, *see* Gc groups, Haptoglobins and Transferrins
- Smallpox, *see* Variola
- Switzerland, blood group distribution 89
- Syphilis and AB0 blood groups 277
- Transferrins in East Africa 17
- Twins, multiple sclerosis 33
- palmar dermatoglyphics 162
- Variola and AB0 blood groups 276

S: Supplementum ad Vol. 10 Acta
Genetica et Statistica Medica, U. W.
Schnyder «Neurodermitis — Asthma —
Rhinitis»

Register autorum ad Vol. 10

Allison, A.C. 17
Barnicot, N.A. 17
Beckman, L. 23, 48
Cedermark, G. 23
Deraemaeker, R. 295
Edwards, J.H. 63
Geipel, G. 183
Harris, H. 1, 241
Helmbold, W. 267
Hirsch, W. 103, 183
Hirschfeld, J. 48
Ilić, S. 27
Klunker, W. 305
Legrain, F. 89

Lehmann, H. 1, 241
Mackay, R.P. 33
Mageröy, K. 54
Mohr, J. 54
Myrianthopoulos, N.C. 33
Oakland, G.B. 191
Pettenkofer, H.J. 267
Saldanha, P.H. 71
Schnyder, U.W. supplementum
Silk, E. 1, 241
Stevanović, D. 27
Strobel, D. 247
Vogel, F. 247, 267
Whittaker, M. 1, 241

Vient de paraître :

Le Syndrome d'Ellis - van Creveld

Une forme de dysplasie chondro-ectodermique. Discussion des limites de l'affection

par L. DAYER, Genève

IV + 59 p., 18 fig., 4 tab., 1960. Frs. 12.50

Bibliotheca Paediatrica fasc. 73 (Pour les abonnés à la série et aux «Annales Paediatrici» Frs. 11.-)

Table des Matières

Introduction – Revue de tous les cas publiés – **Discussion des cas limites ne figurant pas dans les tableaux synoptiques** – **Observations personnelles** – **Analyse des caractères du syndrome:** Polydactylie. Système osseux. Troubles ectodermiques. Malformation cardiaque. Troubles concomitants. Facteurs génétiques. **Discussion du syndrome:** Généralités. Etiologie. Formes complètes et incomplètes. Discussion des cas personnels. Pronostic. Diagnostic différentiel. **Conclusions** – **Bibliographie.**

BALE (Suisse)

S. KARGER

NEW YORK

L 36

EUGENICS QUARTERLY

June 1960

Vol. 7, No 2.

Contents

Genetic Signposts of Preventive Medicine, H. WARNER KLOEPPER

Fertility Differentials Among Economic Strata in Central India
EDWIN D. DRIVER

Evolution and the Phenomenon of Man, HELEN HAMMONS

Periodical Reviews

Genetics, CHARLES M. WOOLF.

Book Reviews

Population, LEIGHTON VAN NORT

EDITORIAL BOARD

Frederick Osborn, *Chairman*

C. Nash Herndon, M.D. Helen G. Hammons, *Managing Editor*, Frank Lorimer
Consulting Editors, JAN BÖÖK, M.D., F. CLARKE FRASER, M.D.
CLYDE V. KISER, LEIGHTON VAN NORT, L. D. SANCHVI, JEAN SUTTER M.D.

Published by AMERICAN EUGENICS SOCIETY

230 Park Avenue, New York, N.Y.

Subscription \$5.00; membership \$5.00 (foreign \$2.50).

Soeben erschien:

PRIMATOLOGIA

HANDBUCH DER PRIMATENKUNDE
HANDBOOK OF PRIMATOLOGY
MANUEL DE PRIMATOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON · EDITED BY · RÉDIGÉ PAR

H. HOFER

A.H. SCHULTZ

D. STARCK

GIESSEN

ZÜRICH

FRANKFURT

II

TEIL I

LIEFERUNG 5

Das Ohr

Mittel- und Innenohr

Äusseres Ohr

von C. F. WERNER, Leipzig

von W. LASINSKI, Gdansk

74 S., 35 fig., 1960 sFr. 20.—

Vol. I: Systematik — Phylogenie — Ontogenie. XXII + 1061 p., 430 fig.,
2 farb. Taf., 1956. sFr. 188.50

Unter Mitarbeit von:

Fiedler, Walter (Wien); Remane, A. (Kiel); Heberer, Gerhard (Göttingen); Harms, J. W. (Marburg);
Starck, Dietrich (Frankfurt a. M.); Schultz, Adolph H. (Zürich); Kramp, P. (Frankfurt a. M.).

Vol. III/1: Verdauungstrakt — Urogenitalorgane — Endokrine Organe. XX +
824 p., 313 fig., 1958. sFr. 188.50

Unter Mitarbeit von:

Fiedler, Walter (Wien); Schneider, R. (Frankfurt a. M.); Burke, W. (Wien); Hill, W. C. O. (London);
Ortmann, R. (Frankfurt a. M.); Lipp, W. (Graz); Starck, D. (Frankfurt a. M.); Straus, W. L. (Jr.) (Balti-
more); Arcadi, J. R. (Baltimore); Eckstein, P. (Birmingham); Hanström, B. (Lund); Bachmann, R.
(Göttingen); Bargmann, W. (Kiel); Thiel, A. (Kiel).

Vol. III/2: Blut- und Kreislauforgane — Respirationsorgane — Gebiß. Ca. 700 p.,
350 fig., 1960. ca. sFr. 200.—

Verlangen Sie detaillierte Prospekte

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Annals of Human Genetics

Vol. XXIV, Part III.

Edited by L. S. PENROSE

July 1960

Changing marriage systems in the Jewish communities of Israel. ELIZABETH GOLDSCHMIDT, AMIRAM RONEN AND ILANA RONEN.

Further cytogenetical observations in gonadal dysgenesis. M. FRACCARO, K. KAIJSER AND J. LINDSTEN.

Albinism in Northern Ireland. P. FROGGATT.

Natural selection and the sex ratio. W. F. BODMER AND A. W. F. EDWARDS.

Distribution and sequences of sexes in a selected sample of Swedish families.. A. W. F. EDWARDS AND M. FRACCARO.

Genetics of dermal ridges: familial correlations for $\left(\frac{s}{\sqrt{10}}\right)$, a measurement of the diversity of ridge-counts from finger to finger. SARAH B. HOLT.

The Lewis and secretor characters in the Fulani and Habe. SYLVIA D. LAWLER, RUTH MARSHALL AND D. F. ROBERTS.

Data on linkage in man: Ovalocytosis, sickling and the Rhesus blood group complex. C. A. CLARKE, W. T. A. DONOHUE, R. FINN, R. B. McCONNELL, D. S. H. NICOL, P. M. SHEPPARD.

REVIEWS.

Subscription price 100s. net per volume. Single issues 30s. plus postage, 1d. inland, 4d. overseas

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS

Bentley House, 200 Euston Road, London, N.W. 1, England

KLINISCHE RHEUMATOLOGIE

Pathogenese, Symptomatologie, Diagnostik und Therapie
der Rheumaerkrankungen

von WERNER MOLL, Basel

Mit einem Vorwort von Prof. Dr. S. de Sèze, Paris

XII + 454 Seiten mit 63 Abbildungen im Textteil, 2 mehrfarbigen schematischen Sensibilitäts tafeln und 166, teilweise farbigen Abbildungen in einem Bildanhang. Preis: sFr. 79.-

Deutsche Medizinische Wochenschrift: Das Moll'sche Buch enthält die Erfahrungen des Verfassers, die er in allen wichtigen Rheumazentren der Welt gewonnen hat, namentlich auch in Paris. Es vermittelt keine eigenwillige, subjektiv gefärbte Darstellung des Rheumaproblems, sondern gibt die Darstellung des Rheumatismus, wie sie dem internationalen Standard entspricht. Das Buch ist gut lesbar, klar und vorzüglich ausgestattet. Es ist sehr zu begrüßen, daß es eine im deutschen Schrifttum bestehende Lücke ausfüllt, und man darf nur wünschen, daß es recht eifrig gelesen wird.

Schoen, Göttingen

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK



**If any of your patients
ask you how they
should travel, tell them to fly —
by Swissair, of course,**

because Swissair's friendly and helpful staff gives
your patients the personal service they need —
in the air and on the ground.

**And whenever
you have to travel yourself —
fly Swissair — worldwide!**

Whatever the reason for your travel may be —
going abroad for a gorgeous, unforgettable
vacation, attendance at a convention or at an im-
portant congress, or just a plain business-trip —
you too will enjoy the hearty Swiss hospitality on
Swissair's modern planes and rave about
Swissair's superb cuisine. Welcome aboard.

Swissair's close-knit route system offers you fast,
regular and comfortable flights — worldwide.
For full information and reservation apply to your
travel agent or Swissair.

SWISSAIR

